

Lane Medical Library

CARDIOMEGALIA GLYCOGENICA

DOOR

J. C. POMPE

STELLINGEN.

I.

Pemphigus chronicus vulgaris en Dermatitis herpetiformis zijn verschillende ziekten. —

II.

Een patholoog-anatoom heeft niet het recht op louter histologische gronden de diagnose tuberculose te stellen. —

III.

Een bevredigende verklaring van het verschijnsel van het zoogenaamde „phantoomlichaamsdeel” is alleen mogelijk, wanneer men zoowel peripheer-nerveuze als cerebrale factoren in zijn verklaring betreft. —

IV.

Voor de behandeling van het operabele carcinoma colli uteri verdient de radiumbestraling de voorkeur boven de operatie volgens Wertheim. —

V.

Een opticien, die oogonderzoek verricht met het doel al dan niet een bril voor te schrijven, is strafbaar volgens Art. 436 Sr.. —

RECEPTIE NA AFLOOP DER PROMOTIE
IN HET UNIVERSITEITSGEBOUW

VI.

Het nut noch de onschadelijkheid van een behandeling met B.C.G. zijn bewezen. —

VII.

Alle zoogenaamde „oat-celled tumours” zijn kleine cellige bronchuscarcinomen. —

VIII.

Bij de behandeling van fractura colli femoris verdient de methode van Sven Johansson de voorkeur boven de osteosynthesis met levend beenweefsel. —

IX.

Onmiddellijk in aansluiting aan het acute myocardinfarct treedt vaak een stoornis in de koolhydraatstofwisseling op, welke men niet met insuline behandelee, ook al komt het, zooals herhaaldelijk geschiedt, daarbij tot flinke glucosurie en zelfs tot acetonurie. —

X.

Bij het moderne maagonderzoek is in vele gevallen de gastroscopie onmisbaar. —

CARDIOMEGALIA GLYCOGENICA

CARDIOMEGALIA GLYCOGENICA

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING
VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTER-
DAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS,
DR. W. P. C. ZEEMAN, HOOGLEERAAR IN DE FA-
CULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR
TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT,
OP VRIJDAG 15 MEI 1936, DES
NAMIDDAGS TE 4 $\frac{1}{2}$ UUR,

DOOR

JOANNES CASSIANUS POMPE
GEBOREN TE UTRECHT

DEKKER & VAN DE VEGT NV. NIJMEGEN-UTRECHT 1936

AAN KEES EN KEESJE POMPE
EN
AAN MIJN VROUW

VOORWOORD.

Het verschijnen van dit proefschrift stelt mij in staat openlijk mijn dank te betuigen voor het voortreffelijke onderwijs, dat ik aan de Rijks-Universiteit van Utrecht genieten mocht. Mijn dank geldt alle Hoogleraren, Lectoren en Privaatdocenten der Geneeskundige en Natuur-Philosophische Faculteiten, onder wie de fijnbesnaarde Zwaardemaker, de groote Magnus, de ieders hart veroverende Winkler en de onovertroffen opvoeder Laméris mij in het bijzonder met diepen eerbied hebben vervuld.

Mijn ambt bracht mij in nauwe aanraking met de klinische Hoogleraren der Faculteit van Geneeskunde der Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam. Deze omgang is voor mijn vorming van onschatbare waarde geweest. Ik betuig aan alle leden dier Faculteit mijn oprechten dank voor de steeds ondervonden vriendschappelijke en in alle opzichten tegemoetkomende houding.

Het valt mij niet gemakkelijk een passend woord te schrijven bij de herdenking van mijn overleden, academischen leermeester Professor de Vries. In de spanne tijds tusschen 15 September 1928 en 31 October 1934, gedurende welke ik, eerst als zijn assistent en later als zijn prosector, werkzaam was, heb ik het voorrecht gemaakt een groote ervaring als patholoog-anatoom op te doen. Dikwijls had ik gelegenheid zijn diep inzicht te

bewonderen en met voordeel zijn wijze wenken toe te passen. Zonder twijfel zal rijkere levenservaring mij leeren beseffen, hoe zijn aan het persoonlijke onttrokken en in heilig plichtsbefef louter op zijn werk gerichte, ambtelijke levenshouding voortvloeide uit de hoogste wijsheid, welke slechts voor enkelen is weggelegd. Het is mijn vaste overtuiging, dat ik geen beteren leermeester had kunnen treffen en ik hoop de opgedane ervaring in zijn geest als dienaar van ons geliefde vak toe te passen.

Hooggeleerde Deelman, Hooggeschatte Promotor, Uw komst naar Amsterdam is voor mij van beslissende beteekenis geweest. Gij laat zelfs niet het geringste talent ongebruikt door Uw vingers glijden en hebt ook mij met Uw optimistische stuwkracht tot het schrijven van dit proefschrift gedreven. Steeds zal ik van dankbaarheid jegens U vervuld blijven, omdat Gij mij door Uw krachtigen steun in staat hebt gesteld op deze eervolle wijze afscheid te nemen van de Universiteit.

Beste Vader, Vondel's woorden, „De Vader staat verblijd, dat hij die hooge hoop nog schept in zijnen tijd”, zijn nu volop op U van toepassing. Ik hoop, dat U nog vele jaren in gezondheid mee moogt maken, hoe ik in mijn nieuwe functie mij „met een rijp verstand, zal kwijten voor den Staat en d'eer van 't Vaderland”.

„Bestevaêr Schüffner, Gij hebt U zelve in 't hart der burgren uitgehouden”. De eenigste schaduwzijde van het schrijven van dit proefschrift is geweest, dat dit mij dwong, eerder dan ik had gehoopt, mijn geregelde werkzaamheid in Uw Instituut op te geven. Terstond bij mijn komst op de Afdeeling voor Tropische Hygiëne

baarste geschenk aan een man op zijn levensweg, hebt van het Koloniale Instituut is de voortreffelijke geest, die daar allen, van hoog tot laag, bezielt, ook over mij vaardig geworden en het is mijn stoutste wensch, dat deze zelfde geest in het aan mijn zorgen toevertrouwde laboratorium evenzeer moge heerschen. Ik weet, dat de banden met Uw Instituut mijn toekomstige werkkring van nut zullen zijn. Voor alles, wat Gij mij leerdet, betuig ik U mijn dank.

Hooggeleerde Snijders, bovenstaande regels zijn evenzeer tot U gericht, Uw critiek en deskundigheid zullen mij zeer te stade komen en de wetenschap, dat ik in de toekomst daar nooit tevergeefs een beroep op zal doen, maakt de verantwoordelijkheid van mijn ambt gemakkelijker te dragen. Ik bewaar een kostelijke herinnering aan Uw pittige colleges.

Zeer Ervaren Fokke Meursing, ik ben er trotsch op, dat ik korten tijd prosector heb mogen zijn aan het Pathologische Anatomische Instituut der Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam en ik heb dit vooral als een groote eer beschouwd, omdat ik daardoor waardig gekeurd was Uw opvolger te zijn. In mijn academische jaren hebt Gij door Uw natuurlijken eenvoud en Uw onkreukbare trouw mij een voorbeeld gegeven, waarvan ik den stempel, als het beste uit dien tijd, mijn leven lang hoop mee te dragen. Uw zin voor stijl en Uw eruditie hebben steeds in stilte mijn bewondering gewekt. Ik ben blij, deze bewondering, zij het in bescheiden vorm, nu meer in het openbaar te kunnen uiten.

Waarde van Rijssel, de liefde tot mijn vak, het kost-

Gij mij bijgebracht. De verantwoordelijkheid van den leermeester hebt gij ten volle gedragen en in alle moeilijkheden stond gij mij ter zijde. Ik heb geen tweede ontmoet als gij en Uw vriendschap reken ik tot mijn hoogste, geestelijke bezit.

Waarde Rochat en Vos, het driemanschap, dat gij vormdet met van Rijssel, heeft de basis gelegd voor mijn pathologisch- anatomische loopbaan en mede op deze grondvesten bouw ik vol moed mijn huidigen werkring.

Zeër geleerde van Creveld, zonder Uw hulp was het schrijven van dit proefschrift voor mij een onmogelijkheid geweest. Gij hebt U voor het vraagstuk der glycogenosis groote verdiensten verworven en hebt mij van de vruchten van Uw werk rijkelijk profijt laten trekken. Uw, door Mevrouw van Creveld nauwkeurig geklapperde, litteratuurverzameling der glycogeenziekte steltet Gij onbepert tot mijn beschikking en niets was U te veel om mij in de moeilijke stofwisselingsproblemen in te wijden. Ik dank U voor dit alles van harte.

Zeër geleerde ter Poorten, mijn eerbied voor Uw stoere werkkraft is met de jaren steeds grooter geworden. Gij zijt doorkneed in alle maatschappelijke en technische kanten van ons vak en ik heb aan den omgang met U en aan Uw mededeelzaamheid zeer veel te danken.

Zeër geleerde Doctor Scholte, Uw groote vakkennis en Uw wijze, licht spottende levenshouding zijn mij van groot voordeel geweest.

Zeer Geleerde Doctor Fischer, wat Gij voor mijn geestelijke en aesthetische vorming hebt beteekend, waag ik niet in woorden uit te drukken. Ik volsta met U hier mijn eerbiedigen dank uit te spreken.

Beste ten Das, geachte Mej. Terwindt en Mej. Verhoeven, Uw beschaafde, vriendschappelijke omgang en Uw onbeperkte dienstvaardigheid hebben veel tot het slagen van mijn Amsterdamsche assistentschap bijgedragen.

Trouwe Gabriëls, met wijlen Uw ambtgenoot, den onvergetelijken Jacob Swier, hebt Gij steeds in groote opgewektheid het zware werk verzet, dat voor de uitoefening van ons vak onmisbaar is. Uw toewijding zal ik altijd in dankbaarheid gedenken.

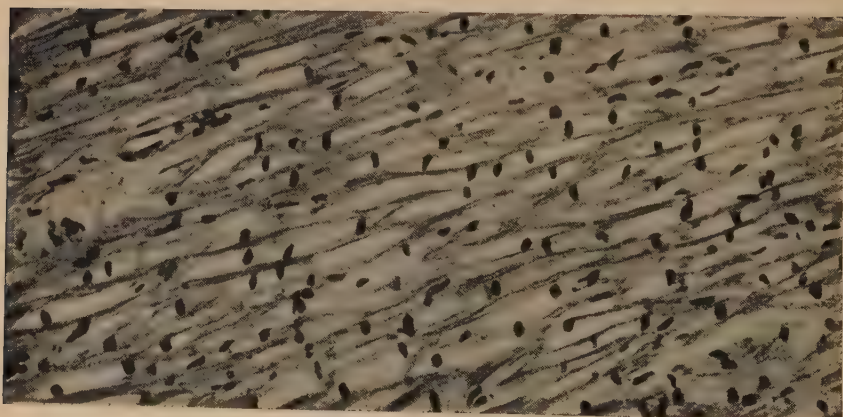
Aan Roolker, Vader en Zoon, betuig ik mijn dank voor de vele bewezen diensten.



Glycogenhart Amsterdam No. 1 Blz. 9.



*Glycogenhart Groningen
S. 2387 Bldz. 34.*



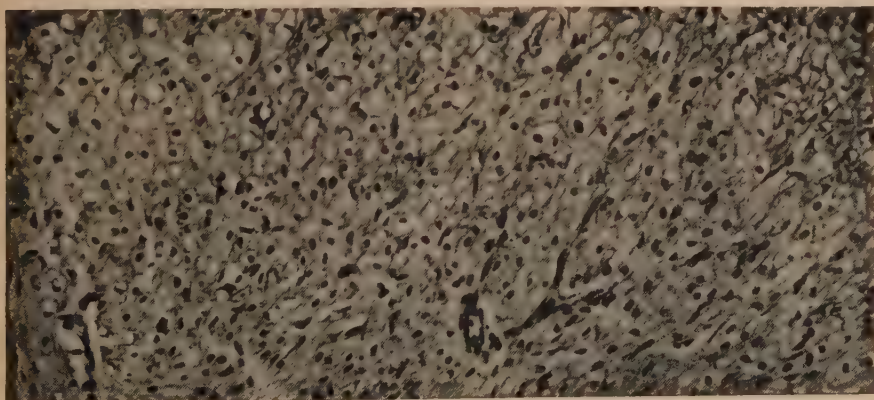
*Glycogenhart Groningen
S. 2500 Bldz. 42.*



Glycogeenhart Rotterdam Bldz. 51.



Glycogeenhart Amsterdam No. 2 Bldz. 56.



Glycogeenhart Haarlem Bldz. 65.

HOOFDSTUK I

INLEIDING TOT HET VRAAGSTUK

In 1928 maakten Snapper en van Creveld hun eerste onderzoekingen bekend over wat nu „glycogeenziekte” heet en welke sindsdien door van Creveld alleen zijn voortgezet. Op 20 Juli van dat jaar namelijk deden Snapper en van Creveld¹⁾ in de „Société Médicale des Hôpitaux de Paris” een schriftelijke mededeeling over een onderzoek betreffende: „Un cas d’hypoglycémie avec acetonémie chez un enfant”, nadat reeds op 17 Juni 1928 van Creveld²⁾ in de Vergadering der Nederlandsche Vereeniging voor Kindergeneeskunde over hetzelfde onderwerp gesproken had, onder den titel: „Over een bijzondere stoornis in de koolhydraat-stofwisseling in den kinderleeftijd”. Een jongen van 7 jaar, gewoon en op tijd geboren, kreeg kort na de geboorte een steeds dikkeren buik en vetlaag. Acht maanden oud werd het kind opgenomen op de afdeeling van wijlen Prof. de Bruin in het Binnen-Gasthuis, waar twijfel omtrent het bestaan van een groote lever of een tumor nabij de

¹⁾ Snapper en van Creveld. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. LII. 1928.

²⁾ Van Creveld. Ned. Maandschrift voor Geneeskunde 75, 349, 1928.

lever tot proeflaparotomie noopte. Bij de operatie werd een groote, gladde, oogenschijnlijk vettig gedegenereerde lever gezien, waarvan helaas geen proef werd uitgesneden, terwijl van een tumor niets werd gevonden. In zijn eerste levensjaren leed het kind verder aan aanvallen van braken, plotseling beginnend en enkele dagen durend, welke Snapper en van Creveld op grond van de beschrijving en den toestand op zijn zevende jaar hielden voor aanvallen van braken met acetonaemie. Op zijn zevende jaar was de knaap iets te klein, maar veel te zwaar en leek met zijn zwaar ontwikkelde, onderhuidsche vetlaag en zijn kleine, uitwendige genitalia een lijder aan dystrophia adiposo-genitalis. Bij deze ziekte ontbreekt evenwel de bijzondere stofwisselingsstoornis, welke Snapper en van Creveld bij dit patientje voor zoo vele raadselen stelde. De jongen had nog steeds een zeer groote lever, had midden op den dag in zijn urine nooit suiker, noch eiwit, urobiline of galkleurstoffen, maar vaak aceton, terwijl nuchter zijn urine steeds een sterke acetonreactie gaf en daarenboven meestal veel β -oxyboterzuur bevatte. Bovendien bleek zijn bloedsuikergehalte in nuchteren toestand, volgens verschillende methoden bepaald, buitengewoon laag te zijn, wisselend van 0.03-0.046 %, zonder dat dit ooit vergezeld ging van eenig ziekelijk verschijnsel of onaangenaam gevoel.

Als oorzaak dezer hypoglycaemie met ketosis overwoogen Snapper en van Creveld een functiestoornis van lever of pancreas, waarbij een hyperfunctie van het pancreas werd uitgesloten, wegens het ontbreken van elk der verschijnselen, die doorgaans de pancreatogene hypo-

glycaemie begeleiden, en tevens op grond van de aanwezigheid der ketosis. De meening, dat de lever de zetel der stofwisselingsstoornis zou zijn, vond steun in een reeds eerder beschreven geval van hypoglycaemie met ketosis uit von Pirquet's kliniek, voor het eerst door Parnas en Wagner³⁾ onderzocht. Deze onderzoekers meenden, op grond van snel optredende en snel verdwijnende, sterke hyperglycaemie met sterke glucosurie en op grond van het tevens snel verdwijnen der ketosis na toediening van allerlei suikers, aan hun vrouwelijk patientje van tien jaar met een groote lever sinds de geboorte, dat bij haar een onvermogen der lever om suiker als glycogeen op te stapelen, een zoogenaamde „azoöamylic” of zware „dyszoöamylic”, de vermoedelijke oorzaak der verschijnselen was. Bij van Creveld's patientje daarentegen verscheen na toediening van 30-50 gram glucose, laevulose of galactose, nooit suiker in de urine, ook niet, wanneer dit binnen enkele uren werd herhaald. Desondanks bleek de suikerassimilatie sterk gestoord, want niet alleen steeg na toediening van glucose de bloedsuikerkromme boven haar aanvangswaarde en verstreek veel meer tijd voor de aanvangswaarde weer werd bereikt, maar bovendien toonde de kromme een biphasisch verloop, wat op een ernstige stoornis in de assimilatie der koolhydraten wijst. Ook verdween na toediening van groote hoeveelheden suiker de in nuchteren toestand bestaande ketosis slechts langzaam, zooals bleek

³⁾ Wagner en Parnas. Zeitschr. f. d. Ges. Exp. Med. 25, 361, 1921.

Parnas en Wagner. Bioch. Ztschr. 127, 55, 1922.

uit de traagheid, waarmede het aceton uit de urine verdween. Het nadere onderzoek der stofwisseling leverde nog meer verschillen tusschen van Creveld's patientje en dat van Parnas en Wagner op. Aan den anderen kant bestond er, behalve de hypoglycaemie met ketosis in nuchteren toestand en de aan beiden gemeenschappelijke groote lever, nog een punt van overeenkomst tusschen Snapper's en van Creveld's patientje en dat uit de kliniek van von Pirquet. Terwijl normaliter adrenaline hyperglycaemie teweegbrengt, deels door mobilisatie van glycogeen uit lever en spieren, vertoonden het Amsterdamsche en Weensche kind na inspuiting van 0.5 cc. adrenaline 1/1000 slechts een geringe stijging van het bloedsuikergehalte. Dit zou zeker door Snapper en van Creveld, zooals dit in 1921 door Parnas en Wagner was gedaan, beschouwd zijn als uiting van glycogeenarmoede in lever en spieren, ware het niet, dat juist een jaar tevoren Wilder, Allan, Power en Robertson⁴⁾ een geval van hyperinsulinisme beschreven hadden, waarin adrenaline evenmin bloedsuikervermeerdering gaf en toch na den dood een lever vol glycogeen werd gevonden. Dit steunde de door Snapper en van Creveld gehuldigde opvatting, dat het glycogeen bij hun patientje wel aanwezig was in lever en spieren, maar moeilijk te mobiliseeren. Ook de versterkte uitscheiding van aceton en β -oxyboterzuur na adrenaline-injectie was in Snapper's en van Creveld's oogen

⁴⁾ Wilder, Allan, Power en Robertson. Journ. Amer. Med. Ass. 89, 348, 1927.

een argument voor de opvatting, dat in hun geval lever en spieren wèl glycogeen bevatten, maar het vasthielden en niet los konden laten, zoodat hun patientje op adrenaline, bij gebrek aan brandbare koolhydraten, wel antden moest met verbranding van vetten en dus, zooals door hen was vastgesteld, met vermeerderde uitscheiding van ketonlichamen. Deze opvatting bracht als consequentie mede, dat ketosis niet steeds een uiting van glycogeenarmoede in lever en spieren behoeft te zijn. Nog stelden S n a p p e r e n v a n C r e v e l d een zeer sterke gevoeligheid voor insuline bij hun zieke vast en maakten daarmede zoowel een te veel, als een te weinig aan insuline bij hem uiterst onwaarschijnlijk.

Als tweede schakel der nog steeds niet gesloten keten, die „glycogeenziekte” heet, verscheen in 1929 v o n G i e r k e ’ s artikel over „Hepato-Nephromegalia glykogenica”⁵⁾. V o n G i e r k e deed, vier en twintig uur na den dood, sectie op het lijk van een bijna achtjarig meisje. Het kind was gewoon en op tijd geboren, had al dadelijk een dikken buik en leed in haar korte bestaan herhaaldelijk aan neusbloedingen, griep en ontstekingen van mond en ademhalingswegen. In haar derde levensjaar is voor het eerst sprake van een reusachtig groote lever, die aan het eind van het vierde jaar gedurende een ziekenhuisverblijf met zekerheid werd vastgesteld. Glucosurie werd nooit gevonden, doch evenmin is er sprake van acetonurie of aanvallen van braken. Het kind stierf aan griep met etterige laryngo-thracheobronchitis. V o n G i e r k e ’ s meest

⁵⁾ V o n G i e r k e. Ziegler's Beiträge 82, 497, 1929. Med. Klinik 191. No. 16 en 17.

opvallende vondsten waren een lever van 2000 gram en nieren van 245 gram, waar 700 gram voor de lever en 130 gram voor beide nieren als normale gewichten op den leeftijd van acht jaren tegenover staan. Als oorzaak dezer geweldige vergrooting vond von Gierke de levercellen vol glycogeen met bovendien vrij veel vet, doch dit laatste nooit in zoo'n mate, dat de kernen er door plat gedrukt waren of ook maar naar den rand der cel gedrongen. Nergens vond von Gierke in de kernen der levercellen, in de endotheliën der levercapillairen of in de stervormige cellen van Kupffer glycogeen. Ook de nieren dankten haar vergrooting aan glycogeenstapeling, die in de schors en wel hoofdzakelijk in de gewonden kanaaltjes der eerste orde haar zetel had en het merg, behalve de in de schors uitstralende lissen van Henle, vrij liet. In de atrophische bijnieren was geen glycogeen, de kleine thymus herbergde het alleen in zijn lichaampjes van Hassal, terwijl milt, wervelbeenmerg, pancreas, schildklier, hypophyse, ovarium, darm en hersenen allen negatieve glycogeenreactie's gaven. Stukjes middenrif en halsspier bevatten na veertiendaagsch verblijf in formoline slechts uiterst weinig glycogeen, terwijl von Gierke niet rept over vacuolairen bouw dezer spiervezels.

Scheikundig onderzoek door Schönheimer⁶⁾ bevestigde den glycogeenrijkdom van lever en nieren. Maar Schönheimer vond meer en belangrijkers nog. Na zesdaagsch verblijf bij 37° in keukenzoutoplossing en chloroformwater verloor de lever ternau-

⁶⁾ Schönheimer. Ztschr. Phys. Chem. 182, 148, 1929.

wernood iets van haar hoog glycogeengehalte, terwijl vijf andere levers na drie dagen reeds onder gelijke omstandigheden vier vijfden van het uit lever en nieren van von Gierke's geval geïsoleerde glycogeen gesplitst hadden. Von Gierke en Schönheimer geloofden daarom, dat hun groote lever vrijwel geen glycogeensplitsend ferment, geen glycogenase bevatten zou, temeer daar chemisch, noch histologisch onderzoek aanknoopingspunten hadden geleverd voor een andere mogelijkheid en wel voor deze, dat het een bijzonder soort glycogeen zou zijn, onvatbaar voor de normale splitsing, waarmee in hun geval lever en nieren volgepropt zaten. En aangezien de menschelijke nier gedurende een groot deel van het embryonale leven, evenals trouwens alle organen van alle zoogdieren, in haar epitheliën rijkelijk van glycogeen is voorzien, in tegenstelling met de volkomen glycogeenvrije nier uit het extra-uterine leven, meent von Gierke, dat de epitheliën der embryonale nier alleen het vermogen bezitten glycogeen op te bouwen en eerst later de fermenten verwerven, die het glycogeen kunnen splitsen. Von Gierke neemt nu als verklaring zijner Hepato-Nephromegalia glycogenica een soort aangeboren „stofwisselingsmisvorming” der lever- en niercellen aan, berustend op haar geheel of gedeeltelijk tekort aan glycogeensplitsende fermenten. Hij spreekt daarom van een dysontogenetische „An- of Hypenzy-matose”. Von Gierke besluit met de korte vermelding van een tweede geval dezer ziekte, dat een bijna vijfjarig jongetje betrof, wiens 1860 gram zware lever geringe vermeerdering van het periportale bindweefsel toonde,

doch welk geval verder niet noemenswaardig van het eerste verschilde.

Het voorrecht de derde schakel bij te dragen viel mij te beurt, doordat ik op 18 November 1931, op voorstel van wijlen Professor W. M. de Vries, voor de Afdeling voor Geneeskunde van het Amsterdamsche Genootschap ter Bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde een voordracht mocht houden over idiopathische hypertrophie van het hart⁷⁾. Aanleiding hiertoe was de vondst van een buitensporig groot hart in het lijk van een meisje van zeven maanden, dat enkele dagen in de kliniek van Professor Snapper was verpleegd. Dit meisje had bij de geboorte niet dadelijk geschreeuwd en was zeer cyanotisch geweest, maar had zich verder gewoon ontwikkeld. Bij opname was het kind zwaar ziek en zeer benauwd en het stierf reeds op den vierden dag van haar verblijf in het Ziekenhuis met de diagnose: splenopneumonie, na een ziekte, die veertien dagen tevoren met neusverkoudheid was begonnen, vijf dagen later van hoesten en koorts vergezeld ging en op den tienden dag, wegens plotseling optredende benauwdheden, die aan diphtherie deden denken, tot opname dwong. Van stoornissen in de stofwisseling der koolhydraten was niets gevonden, noch vermoed en de urine bevatte, behalve een spoor eiwit, geen ziekelijke bestanddeelen, met name geen glucose of ketonlichamen. Het hart scheen bij percussie van gewone grootte. Bij de sectie, ruim 24 uur na den dood, kwam evenwel een hart voor den dag, *dat samen*

⁷⁾ Pompe. N. T. v. G. 76, 304, 1932. Ann. d'Anat. Path. 10, 1, 1933.

met de aorta 190 gram woog of ongeveer vijf keeren meer, dan het gemiddelde gewicht van het hart bij meisjes van zeven maanden. Kleppen, vaten en ostia waren ongerept, de tusschenschotten dicht, afgezien van het voor dien leeftijd zeker niet ongewone, open foramen ovale, dat voor een sonde doorgankelijk bleek. De longen waren zetel van emphyseem en atelectase bij bronchitis, bronchiolitis en bronchopneumonie en daarmede tevens van de naaste doodsoorzaak. Alle andere organen, behalve de niet geschouwde hersenen, waarvan dit dus in het midden moet blijven, waren gewoon van vorm en grootte en zonder afwijkingen voor het bloote oog. Aan het einde der sectie moesten wij dus wel de voorloopige diagnose stellen van idiopathische hypertrophie van het hart, een diagnose, die wij na histologisch onderzoek gelukkig konden laten vallen, want hierbij bleken alle hartspiervezels als het ware volgepropt met glycogeen, zoo zelfs dat het myocard bij kleuringen, die het glycogeen niet zichtbaar maken, aanvankelijk door ons niet werd herkend ¹⁾. Alle vezels waren opgelost in een netwerk van ronde tot langgerekte mazen, dikwijls met een kern in het midden of aan den rand. Slechts bij nauwkeuriger toezien ontdekten we hier en daar dwarse streeping in de dunne strengen, die de mazen van het netwerk begrensden, en daarmede tevens gelijkenis met de cellen van Purkinje, waardoor we al gauw er toe kwamen de coupes volgens Best te kleuren. Op deze manier nu bereikten we, ondanks het lange verblijf van het hart in waterige for-

¹⁾ Zoo is het ook anderen gegaan; zie de vermelde gevallen van verschillende herkomst.

maline, een sterke roodkleuring in alle mazen van het myocard, waardoor dus zoo goed als zeker werd, dat haar inhoud uit glycogeen bestond. Dit werd later door het scheikundige onderzoek van Dr. Grünbaum tot volkomen zekerheid gemaakt. De overeenkomst met von Gierke's „Glycogenspeicherkrankheit" was nu wel zeer in het oog springend; alleen zouden wij in plaats van zijn Hepato-Nephromegalia moeten spreken van Cardiomegalia glycogenica. Maar daarmee kwamen wij er niet, want toen we na het hart ook in andere organen naar glycogeen gingen zoeken, vonden we met de kleuring volgens Best eveneens een sterke en uitgebreide roodheid, zij het ook dat, behalve het hart, geen der organen zijn gemiddelde gewicht en grootte te boven ging. De levercellen, in met haematoxyline en eosine gekleurde coupes reeds duidelijk vacuolair, werden rood; eveneens namen in de nier de epitheliën van het merg en van de columnae Ferreini, alsmede die der tubuli contorti van de tweede orde een roode kleur aan, terwijl de cellen der bijnierschors en enkele schildklierepitheliën zich al net zoo gedroegen. De milt leek doordrenkt met glycogeen en de enkele dwarsgestreepte spiervezels, die toevallig samen met de schildklier gesneden waren, bevatten eveneens talrijke roode druppels. Alleen het vetweefsel om nierbekkens en bijnieren nam de karmijnkleuring niet aan.

Wij stonden hier dus tegenover een veel uitgebreidere uiting van waarschijnlijk dezelfde stoornis in de stofwisseling der koolhydraten als von Gierke beschreef. Helaas moesten wij die gelijkenis uitsluitend gronden op

morphologische kenmerken en waren we niet in staat met stukken uit het groote hart de proeven van Schönheimer na te doen, waaruit immers het tekort van von Gierke's groote lever aan glycogeensplitsende fermenten gebleken zou zijn. De omstandigheid echter, dat de sectie pas 24 uur na den dood plaats greep en de organen bovendien nog enkele etmalen, eerst in de koelkelder en later in waterige formaline verblijf hielden en dat desondanks veel glycogeen werd aangetroffen, was toch wel een sterke aanwijzing, dat ons glycogeen eveneens grooten weerstand bood aan de anders zoo snel optredende, autolytische splitsing en oplossing in water.

Het ligt voor de hand te vragen of andere organen dan hart, lever en nieren nooit getroffen worden door eenzelfde stapeling van glycogeen met buitensporige vergrooting. Van Creveld⁸⁾ heeft deze vraag met nadruk gesteld ten opzichte van de aangeboren hypertrophie van den pylorus en haar bij voorbaat bevestigend beantwoord. Hij wees er bovendien op dat, indien het waar mocht blijken, dat de aangeboren pylorushypertrophie door glycogeeninfiltratie veroorzaakt wordt, en de glycogeenstapeling inderdaad op het voortbestaan van een foetalen toestand berust, oude opvattingen van Ibrahim en Fröhlich in eere hersteld zouden zijn, volgens welke de pylorus in een bepaald tijdperk der embryonale ontwikkeling de rest der maag verre in omvang zou overtreffen. Zoo bezien zou dus de pylorus steeds zetel zijn van een tijdelijke foetale hyperplasie. De aangeboren hy-

⁸⁾ Van Creveld. Maandschr. v. Kindergeneesk. 2, 123, 1932. Kl. Wochenschr. 12, 529, 1933.

pertrophie wordt dan niets anders dan de handhaving van dezen embryonalen toestand na de geboorte en zou dus een „Hemmungsbildung” en geen „essentieele reuzengroei” zijn. Op dezelfde manier hebben wij getracht de idiopathische hypertrophie van het hart te onttronen en te verlagen tot een afwijking, die door het voortbestaan van embryonale toestanden veroorzaakt wordt. Al gaat onder deze elkaar lijnrecht tegensprekende termen veel gebrek aan inzicht schuil, toch moeten wij dankbaar zijn voor elke kleine verovering op het gebied der quasi primaire, idiopathische of essentieele afwijkingen, waarvan de namen helaas alleen gehuichelde geleerdheid en niet ronduit de bekentenis onzer onwetendheid aanduiden. Verscheidene gevallen echter, zoowel der idiopathische hypertrophie van het hart, als der congenitale pylorusstenose liggen nog ver buiten het door de ontdekking der glycogeenstapelingen veroverde gebied van den essentieelen reuzengroei. Van Creveld's optimisme na een persoonlijke mededeeling van Professor Deelman over een sterke glycogeeninfiltratie in den hypertrophischen pylorus van een zuigeling, wiens ziektebeeld kenmerkend was geweest voor deze afwijking, en in den eveneens hypertrophischen pylorus van een een-en-dertig jarige vrouw, die vrijwel haar geheele leven over haar maag had geklaagd, werd dan ook wel wat bekoeld, toen in het laboratorium van Professor de Vries in den hypertrophischen pylorus van een zuigeling geen spoor glycogeen werd gevonden. Van Creveld ziet hierin echter nu terecht een aanwijzing tot een mogelijke differentiatie in het ziektebeeld der congenitale pylorusstenose.

Wij zochten de verdere uitbreiding of beter gezegd de algemeenere toepasselijkheid der glycogeenstapelingen, op grond van louter morphologische gelijkenis, in een andere myocardafwijking en wel in de rhabdomyomen van het hart. Deze komen op twee manieren voor: als scherp omschreven knobbels, en dan alléén of met méér, en als een gelijkmatig door het geheele of door een groot gedeelte van het myocard verspreide, niet of ternauwernood begrensde aandoening, die in het eerste geval in niets van onze cardiomegalia glycogenica verschilt. In alle beschrijvingen der rhabdomyomen van het hart, welke overigens vrijwel steeds met tubereuze sclerose gepaard gaan, staan de holten of mazen, zooals wij die in ons groote hart zagen, in het middelpunt der belangstelling. In de oudste beschrijvingen vormen deze holten zelfs de grootste moeilijkheid voor het begrip der histologische structuur. Virchow⁹⁾ beschrijft in 1864 „Kongenitale kavernöse Myome des Herzens” en kenschetst het microscopische beeld als een „los Maschenwerk von ganz kavernösem Bau”.

Seiffert¹⁰⁾ geeft in 1900 een overzicht der litteratuur en noemt „jenes Maschenwerk” een „konstante Eigentümlichkeit” en tevens het grootste histologische probleem der hartmyomen. Toen Seiffert zijn eigen geval op de derde „Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft” vertoonde, uitte Marchand het vermoeden, dat de holten wel glycogeen bevat zouden hebben,

⁹⁾ Virchow. Virchow's Archiv. 30, 1864.

¹⁰⁾ Seiffert. Ziegler's Beiträge 27, 1900.

zooals dat in andere spiergezwellen en in de foetale musculatuur het geval is, en bij dezelfde gelegenheid deelde Askanazy mede, dat hij in de mazen van een rhabdomyoma cordis inderdaad glycogeen had gezien.

Sindsdien is het herhaaldelijk gelukt in de mazen van het netwerk der rhabdomyomen glycogeen aan te toonen en tegenwoordig twijfelt niemand meer aan de overeenkomst in histologischen bouw dezer aandoeningen met het foetale myocard. Het is dan ook algemeen gebruikelijk de circumscripte rhabdomyomen van het hart op te vatten als zoogenaamde „Hemmungsbildungen”, als door remming der embryonale ontwikkeling ontstane misvormingen. De op deze wijze misvormde lichaamsgedeelten weerspiegelen een toestand uit het embryonale leven en zijn als het ware ontstaan, doordat de ontwikkelingsgang op een of ander punt is stopgezet. Zoo is von Gierke's dysontogenetische an- of hypenzymatose eigenlijk ook een „Hemmungsbildung” of „remmingsvormsel” en kunnen de cardiomegalia glycogenica en Deelman's gevallen van pylorushypertrophie eveneens als zoodanig worden opgevat, omdat deze afwijkingen bij microscopisch onderzoek beelden te zien geven, welke gelijk zijn aan die van hart en pylorus gedurende het embryonale leven.

Het diffuse rhabdomyoma cordis, dat, zooals we zeiden, niet van de cardiomegalia glycogenica te onderscheiden is, zou het eerst, volgens eigen getuigenis, door Virchow beschreven zijn, doch men weet niet meer waar. Virchow wees namelijk in 1896, toen Hauser voor de „Berliner Medizinische Gesellschaft” een kind van elf maanden

met cor bovinum voorstelde¹¹⁾, op de mogelijkheid van een dwarsgestreept myoom als oorzaak dezer hartvergroo-ting. De dwarsgestreepte myomen van het hart vertoo-nen zoo nu en dan overgangen van omschreven gezwel-len tot uitgebreide hypertrophieën van geheele ventrikels en hiervan zou Virchow een uitvoerige beschrijving gegeven hebben. Schmincke¹²⁾ knoopt in 1922 aan deze uitslating van Virchow de korte beschrijving vast van een hart met congenitale hypertrophie, welke inder-daad op diffuse rhabdomyomatosis berustte. Hij herstel-de daarmede Virchow's opvatting over het diffuse myoom als oorzaak der congenitale harthypertrophie in eere, welke opvatting in 1910 reeds, volgens Herxhei-mer¹³⁾, algemeen verlaten was. De beschrijving van het hart van den voldragen neonatus laat niet den minsten twijfel omtrent de volkomen gelijkenis van Schmincke's diffuus rhabdomyoom met onze cardio-megalia glycogenica. Hiermede in overeenstemming is Schmincke's uitslating, dat zonder twijfel de wand-verdikking van het hart veroorzaakt is door „in patho-logischer Weise persistentes und vermehrtes embryonales Myocardgewebe". Verder wijst hij erop, hoe in vele ge-vallen de rhabdomyomen allerminst scherp begrensd zijn, ook microscopisch niet, en dat het mogelijk is ze naar hun uitbreiding te rangschikken in een onafgebroken reeks van geleidelijk in elkaar overgaande gevallen, zich

¹¹⁾ Hauser. Berl. kl. Woch. 1896, p. 179.

¹²⁾ Schmincke. Ziegler's Beiträge 70, 1922.

¹³⁾ Herscheimer. In Schwalbe's Handbuch der menschlichen Misbildungen.

uitstrekkend tusschen het hart, waarin alleen microscopische haardjes van embryonaal myocard voorkomen, en het hart, dat in zijn geheel vergroot is door het diffuus erin ontwikkelde rhabdomyoom. De diffuse rhabdomyomen, dus voorbeelden der cardiomegale glycogenosis, waren reeds aan Virchow bekend, terwijl Seiffert voor het eerst de microscopische haarden beschreef, later door Rheder¹⁴⁾ gevolgd en ook door Schmincke zelf, die deze miniatuurmyomen bij stelselmatig zoeken in harten van neonati eveneens vond.

Speurend in de nieuwere litteratuur vonden we toentertijd nog twee mogelijke voorbeelden der cardiomegalia glycogenica. Het eerste uit 1930 van Morris Steiner en Maxwell Bogin¹⁵⁾ uit Brooklyn, die in het lijk van een jongen van drie maanden een hart van 63 gram vonden, dat als eenige steunpunten voor ons vermoeden microscopisch „marked edema” en „some hydropic degeneration of the muscle fibres” toonde. Meer houvast bood het geval van Sprague, Bland en White¹⁶⁾ uit het volgende jaar. Dit betrof een hart van 175 gram uit het lijk van een meisje van zeven maanden. De beschrijving der hartspiervezels luidt: „A large vacuole, surrounding the nucleus and running up to either pole was found in each cell”, terwijl de lever „marked diffuse vacuolization of the hepatic cells” aan den dag legde. Al is

¹⁴⁾ Rheder. Virchow's Archiv. 217, 1914.

¹⁵⁾ Steiner en Bogin. American Journal of Diseases of Children 39, 1255, 1930.

¹⁶⁾ Sprague, Bland en White. American Journal of Diseases of Children 41, 877, 1931.

er in deze mededeeling geen sprake van glycogeen, toch schijnt de overeenkomst met ons eigen geval hier wel zeer treffend. We smaakten dan ook het genoeg, dat ons artikel in de „Annales d'Anatomie Pathologique” beantwoord werd met een schrijven van Sprague, waarvan het volgende het aanhalen waard is: „It would seem quite likely that the case which we reported and to which you referred would have showed glycogen in the cardiac fibers if suitable staining had been carried out at the time of the autopsy. We are referring again to our specimens but with little hope of finding glycogen after this length of time”. Sprague's brief was gedateerd May 23, 1933 en zijn artikel met Bland en White verscheen in 1931, zoodat we hem geen gebrek aan optimisme verwijten kunnen, dat hij slechts weinig hoop koesterde nog glycogeen te zullen vinden. Toch viel het anders uit. Want toen in 1934 Humphreys en Kato¹⁷⁾ een overzicht gaven der „Glycogen-Storage Disease” konden zij tevens melding maken van Dr. Tracy B. Mallory's onderzoek, die in Sprague's geval sectie deed en zoo-veel later toch nog in bijna alle holle vezels van het in formaline gefixeerde hart karmijnroode korrels vond. Ook hier dus weer dezelfde weerstand van het stapelende glycogeen tegen postmortale autolyse en oplossing in water als in ons geval, tenzij de sectie onmiddellijk na den dood plaats vond en de vloeistof, waarin het hart bewaard werd, verzadigd was met glycogeen vóór alle glycogeen uit het hart was getrokken.

¹⁷⁾ Humphreys en Kato. American Journal of Pathology 10, 589, 1934.

Humphreys en Kato gaven in 1934 een overzicht van de glycogeenziekte en voegden daar een tabel aan toe, die de voornaamste gegevens van alle hun destijds bekende gevallen samenvatte. Ik heb deze tabel als leidraad gebruikt en uit dankbaarheid gezuiverd van enkele foutjes, welke er in slopen zonder de waarde van het geheel te schaden. Wanneer ik een dergelijke lijst zou moeten samenstellen, zou ik haar openen met de gegevens van Snapper's en van Creveld's patientje. Ik geef hiermee uiting aan mijn op van Creveld's onderzoekingen gebouwde overtuiging, dat het mogelijk is de glycogeenziekte der lever tijdens het leven, door klinisch en scheikundig onderzoek, ook zonder proefuitsnijding te herkennen en eer daarmee tevens beide onderzoekers, die den eersten steen bijdroegen tot het ingewikkelde gebouw der glycogeenziekte vóór de pathologische anatomische grondvesten werden gelegd. Parnas' en Wagner's patiente valt mijns inziens uit, doordat deze, in tegenstelling met het Amsterdamsche ventje, op het gebruik van allerlei suikers prompt antwoordde met sterke hyperglycaemie en glucosurie en met snel verdwijnen der ketosis en voorts, omdat haar ziekte in een tijdsbestek van zeven jaar is overgegaan in echten diabetes mellitus. Wel zou ik even van Creveld's tweede geval van hepatomegalia glycogenica willen noemen¹⁸⁾. Dit betreft een meisje van zes jaar, dat in 1933 voor het eerst werd beschreven en evenals haar mannelijke tegenhanger, nog geregeld onderzocht wordt en door een koolhydraatrijk

¹⁸⁾ Van Creveld. N. T. v. G. 77, 4659, 1933. Archives of Disease in Childhood 9, No. 9, 1934.

dieet met veel groenten en vruchtensap en vooral weinig vet verlost blijft van haar vroegere, hardnekkige braak-aanvallen. Beide patientjes uitten trouwens reeds lang hun sterken koolhydraathonger door steeds bij voorkeur brood te eten.

Humphreys' en Kato's lijst geeft evenwel slechts „Proved cases of glycogen-storage Disease” en als zoodanig aanvaarden de Amerikaansche onderzoekers alleen die gevallen, waarin teveel glycogeen in te groote organen is vastgesteld, hetzij door proefexcisie gedurende het leven of door schouwing na den dood. De klinische criteria der glycogeenziekte achten Humphreys en Kato onvoldoende voor het stellen der diagnose. Helaas is dit maar al te waar voor de cardiomegalia, maar, zooals van Creveld betoogde, is de herkenning der hepatomegalia glycogenica gedurende het leven zonder proefexcisie wel degelijk mogelijk.

Humphreys en Kato openen hun lijst met von Gierke's twee voorbeelden der hepatonephromegalia glycogenica. Op von Gierke volgen Unshelm¹⁹⁾ en Kimmelstiel²⁰⁾ met een lever van 1600 Gram uit het lijk van een jongetje van twintig maanden, dat aan pharyngitis met bronchopneumonie overleed. De andere organen waren niet te groot, maar verscheidene ervan bevatten wel te veel glycogeen. Het hart zat als het ware stampvol, in lymphspleten en spiervezels, zóó zelfs, dat Kimmelstiel het glycogeen niet nauwkeurig kon loca-

¹⁹⁾ Unshelm. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 137, 257, 1932.

²⁰⁾ Kimmelstiel. Ziegler's Beiträge 91, 1, 1933.

liseeren. In den musculus quadriceps femoris en in de tong zetelde het glycogeen, behalve in de lymphspleten, uitsluitend in het sarcolemma der spiervezels; ook de gangliëncellen in het binnenste der tong waren er mee beladen. De nier was minder rijkelijk voorzien en de tubuli contorti der eerste orde en de lissen van Henle waren zelfs geheel vrij van glycogeen, dat weer wel in tubuli contorti der tweede orde en in de uitvoergangen epitheliën en lumina vulde. De hersenen leken overstroomd met glycogeen, doch niet gelijkmatig, want terwijl de gangliëncellen in de schors der groote hersenen er vrij van waren, leek de witte stof der schors er mee doordrenkt. In de stamganglia daarentegen bevatten de gangliëncellen wel glycogeen, in de pons weer niet. De perivasculaire lymphscheeden en het ependym zaten in alle hersengedeelten vol met de stapelende stof, terwijl Kimmelstiel longen, bijnieren, thymus, milt, beenmerg en pancreas er vrij van vond. Volgeladen waren dus lever, hersenen en dwarsgestreepte musculatuur, ook die van het hart, minder rijkelijk beladen waren de nieren, terwijl alle andere organen geen glycogeen herbergden. Op bijzondere wijze vestigt dit geval weer onze aandacht op de grillige verdeeling van het glycogeen door het geheele lichaam en binnen enkele organen, zooals nieren en hersenen. Deze verdeeling der stapelende stof stelt ons voor raadsels, waar ik in het geheel geen weg mee weet, zooals met de causale genese van alle aangeboren misvormingen. Moeten wij de oplossing van het glycogeen-raadsel verwachten van de nieuwere experimenteele ontwikkelingsmechanica, die voor de verklaring van ver-

scheidene aangeboren afwijkingen reeds menigen steen heeft bijgedragen?

In Kato's lijst volgen nu twee voorbeelden der hepatomegalia glycogenica, waarin de vereischte zekerheid door biopsie werd verkregen, het eerste van Beumer en Loeschke²¹⁾, het tweede van Schall²²⁾. In het tweede geval werd bovendien een stukje skeletspier weggenomen, doch dit bevatte geen glycogeen.

Met deze vijf voorbeelden der hepato- en hepatonephromegalia glycogenica is Humphreys' en Kato's rij van onomstootelijk vaststaande gevallen van dezen vorm der glycogeenziekte vol. Zij openen de reeks der cardiomegaliae glycogenicae met Putschar's²³⁾ en Bischoff's²⁴⁾ geval. Ten onrechte, want het verhaal van het geval uit Snapper's kliniek droeg ik voor op de Genootschapsvergadering van 18 November 1931, terwijl het verslag dier voordracht in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde van 16 Januari 1932 verscheen. Putschar's stuk: „Ueber angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens — „Thesaurismosis glycogenica" (von Gierke)”, verscheen in hetzelfde jaar, doch was bij de redactie van Ziegler's Beiträge „Eingegangen am 5. April 1932”, zoodat ik Putschar met bijna drie maandronden klopte. Maar ik wil het een buitenlander niet euvel duiden, dat hij de in kleine letter gedrukte Vereenigingsverslagen uit ons Tijdschrift niet

²¹⁾ Beumer en Loeschke. Klin. Wchnschr. 11, 1824, 1932.

²²⁾ Schall. Münch. Med. Wchnschr. 79, 2078, 1932.

²³⁾ Putschar. Ziegler's Beiträge 90, 222, 1932.

²⁴⁾ Bischoff. Ztschr. f. Kinderheilk. 52, 722, 1932.

terstond bij verschijning leest, en inderdaad verscheen de Fransche vertaling van mijn voordracht pas in Januari 1933 in de „Annales d'Anatomie Pathologique". Ik kan hier trouwens zonder bezwaar en hoffelijkheidshalve Humphrey's en Kato's voorbeeld volgen, daar ik de hoofdzaken van het Amsterdamsche geval reeds mededeelde. Putschar beschrijft een glycogeenhart van 110 gram uit het lijk van een meisje van vier maanden, overleden aan bronchitis met bronchopneumonie. Hij noemt dit een voorbeeld van von Gierke's thesaurismosis glycogenica met alleen een andere plaats van voornaamste stapeling, die immers in von Gierke's beide gevallen lever en nieren en in Putschar's geval het hart in beslag nam. Behalve het groote hart was ook de lever rijkelijk van glycogeen voorzien, terwijl de nier slechts weinig hiervan herbergde en wel voornamelijk in de epitheliën van verzamelbuizen en lissen van Henle. De milt was glycogeenvrij. De hersenen wogen 720 gram, doch verder wordt er in Putschar's verhaal niets noemenswaardig van verteld.

Ik wil nu even op 't Amsterdamsche geval terugkomen. Humphreys en Kato doen mij te kort door dit een plaatsje na Putschar te geven, maar aan den anderen kant bewijzen ze mij te veel eer door het te laten voorkomen, alsof in dit geval reeds uitvoerig scheikundig onderzoek werd verricht. Wel stond Professor de Vries, zij het niet zonder aarzeling met het oog op het beschadigen van het destijds nog unieke museumpreparaat, een klein gedeelte van het groote hart aan Grünbaum af, die in het ongedroogde, 2.1455 gram wegende stukje

77.65 mgr. zuiver glycogeen vond. Indien we aannemen, dat het glycogeen door het geheele hart gelijkmatig verdeeld was, en dit lijkt op grond van het histologische beeld geenszins onmogelijk, dan komen deze getallen overeen met een glycogeengehalte der hartspier van 3.64 %. Hierbij is evenwel nog geen rekening gehouden met het langdurige verblijf van het pas 24 uur na den dood uit het lijk genomen hart in waterige formaline, waardoor zeker veel glycogeen voor het chemische onderzoek verloren ging. Bovendien zag de absolute alcohol, waarin het hart reeds een jaar bewaard was, toen Grünbaum er in Januari 1932 een stukje van kreeg, grijswit en troebel en bevatte talrijke witte korreltjes, waarvan Grünbaum eveneens langs chemischen weg de identiteit met glycogeen vaststelde. Alles bijeen kunnen we dus veilig aannemen, dat de oorspronkelijke hoeveelheid glycogeen aanzienlijk hooger dan 3.64 % geweest moet zijn.

Humphreys en Kato verriikten de casuïstiek der glycogenosis met vier voorbeelden van den cardiomegalen vorm dezer aandoening. Het eerste betrof een jongetje van vijf maanden, waarvan het lijk 12 uur na den dood ter sectie kwam met de röntgenologisch bevestigde diagnose van harthypertrophie en longontsteking. Kato vond een glycogeenhart van 140 gram — normaal, volgens Coppoletta en Wolbach¹⁾ 29 gram —, welks foramen ovale een sonde doorliet, doch dat vrij was van echte gebreken aan vaten, ostia, tusschenschotten en vliezen; deze laatste waren echter wel ondoorschijnend. De

¹⁾ Coppoletta en Wolbach. Am. J. Path. 9, 55, 1933.

lever woog 260 gram — normaal, volgens Coppoletta en Wolbach, 188 gram — en alle levercellen hadden schuimig protoplasma als gevolg van grooten glycogeenrijkdom. De epitheliën van het niermerg bevatten veel glycogeen, minder hiervan was aanwezig in het epitheel der lissen van Henle en van sommige gekronkelde nieraalkanaaltjes, terwijl, zooals in de lever, de gladde spiervezels der vaten eveneens glycogeen herbergden. De gladde spiervezels van blaas, ductus deferens en vele bloedvaten omsloten groote, centrale vacuolen, waarin geen glycogeen werd gevonden en welke in de spiervezels van het ileum ontbraken. Ook in schildklier, bijniere, pancreas en geslachtsorganen konden Humphreys en Kato geen glycogeen aantoonen. Chemisch onderzoek werd niet verricht. Wel werd de karmijnkleuring volgens Best, waarmee de aanwezigheid van glycogeen werd vastgesteld, tevens op contrôle-coupees toegepast en hieronder waren er, die wel en die geen glycogeen bevatten en die vooraf aan de inwerking van speeksel hadden blootgestaan.

Het tweede geval der Amerikaansche onderzoekers betreft een hart, dat met de longen samen 360 gram woog en waarvan het afzonderlijke gewicht op 260 gram werd geschat, — normaal, volgens Coppoletta en Wolbach, 37 gram —. Het was afkomstig van een jongen van 8 maanden, één van een tweeling, die herhaaldelijk aan infectie der ademhalingswegen leed en kort voor zijn dood 12 pond woog of 7 pond minder dan de ander, van wie verder niets wordt verteld. In het korte uittreksel der ziektegeschiedenis staat nog vermeld, dat

de urine aceton, noch diaceetzuur bevatte. Het kind stierf met de wederom röntgenologisch bevestigde diagnose van harthypertrophie, misschien met endocarditis. Het hart bleek echter, buiten de glycogeenstapeling, zonder afwijkingen. De lever was groot en bloedrijk, haar cellen zaten vol kleine vacuolen en waren vrij van vet. De nieren waren van gewonen omvang. Na een verblijf van vijf maanden in bederfwerende vloeistof, die daarna rijkelijk glycogeen bevatte, werden coupes van de hartspier vervaardigd, wier vezelvacuolen bij de karmijnkleuring flink met glycogeen gevuld bleken. In beide longen waren kleine bronchopneumonische haarden.

Nummer drie van Humphreys' en Kato's cardiomegaliae was afkomstig van een meisje van 4 maanden, dat, zooals regel is in met den dood eindigende gevallen der glycogeenziekte, stierf onder de verschijnselen van longontsteking. De sectie bracht een hart van 90 gram voor den dag — normaal, volgens Coppoletta en Wolbach, 27 gram —, terwijl lever en nieren niet vergroot waren. De spiervezels van het middenrif herbergden vacuolen. In de coupes van het hart werd glycogeen gevonden, in die van de weinig vet bevattende lever echter niet; hart en lever waren beiden in formaline gefixeerd en histologisch bijna identiek met hart en lever van de twee eerste gevallen.

Hun vierde en laatste voorbeeld van harthypertrophie door glycogeenstapeling rekenen Humphreys en Kato niet tot de onomstootelijk vaststaande gevallen, omdat de aanwezigheid van glycogeen niet werd bewezen. Desondanks aarzel ik niet dit geval in de rij der echte

cardiomegaliae glycogenicae op te nemen. Het betreft een meisje van zes maanden, dat, toen het zeven weken oud was, longontsteking kreeg en bij opname, korten tijd voor den dood, draagster bleek van een door physisch en röntgenologisch onderzoek vastgesteld groot hart met zuivere en regelmatige tonen. Het hart was zonder gebreken en woog 128 gram of vier keer meer dan normaal is voor dien leeftijd, terwijl de hypertrophie en de axiale vacuolisatie der spiervezels waren van hetzelfde type, als de andere drie harten vertoond hadden. De lever woog 290 gram — normaal, volgens Coppoletta en Wolbach 200 gram — en de levercellen waren bleek en schuimig, evenals de epithelia van de verzamelbuisjes der nieren. De longen bevatten dit keer geen ontstekingshaarden. Het behoeft ons niet te verbazen, dat er geen glycogeen werd gevonden, want de sectie geschiedde reeds in 1919 en waarschijnlijk werd pas jaren later naar glycogeen gezocht, al vermelden Humphreys en Kato alleen, dat de aanwezigheid ervan niet werd bewezen.

Tot zoover openen deze vier voorbeelden geen nieuwe gezichtspunten. Zooals bij elke cardiomegalia glycogenica staat ook hier tegenover het indrukwekkende macro- en microscopische pathologische anatomische beeld telkens een ziektegeschiedenis, die geen aanknoopingspunten biedt voor het vermoeden, dat een dergelijke zware stofwisselingsstoornis de oorzaak der dikwijls nog niet eens gedurende het leven herkende hartvergroting is. Dit laatste was in de Amerikaansche gevallen weliswaar niet zoo, want drie van de vier keer werd de diagnose hart-

hypertrophie wel gedurende het leven gesteld en zelfs, naar verluidt, vóór röntgenonderzoek de juistheid ervan kon bevestigen. Toch is misschien dit klinische pessimisme ten aanzien van het stellen der juiste diagnose in gevallen van cardiomegale glycogenosis niet heelemaal gerechtvaardigd. In het eerste geval der Amerikanen is sprake van skeletspieren, die een ongewonen vorm van vaculaire degeneratie vertoonen, welke, zooals Humphreys en Kato meenen, nog nooit tevoren beschreven is. In sommige spiervezels zijn de holten zoo groot, dat de vezels op dwarse doorsneden op het eerste gezicht aan vetcellen doen denken. Dezelfde veranderingen dragen, alleen in wisselende mate, de musculi cremaster, rectus abdominis, intercostales en gedeelten der bekkenspieren. Soms zijn de scheedevormige vezels op dwarsdoorsneden regelmatig gevuld met myofibrillen, maar doorgaans verschijnen de dwars getroffen fibrillenbundels als netwerkjes met ronde of onregelmatige mazen. Zeer veel holle vezels bevatten glycogeen in korrels of klompen. Het ligt nu voor de hand te trachten in voorkomende gevallen het vermoeden op het bestaan van een cardiomegalia glycogenica te versterken door, in een proefuitsnijding van een skeletspier, naar de door Humphreys en Kato beschreven histologische veranderingen en naar de aanwezigheid van glycogeen te zoeken. Bestaan deze, dan vormen ze een belangrijken steun voor de diagnose; ontbreken ze echter, dan is daarmee nog geenszins de mogelijkheid eener cardiomegalia glycogenica uitgesloten, aangezien meer dan eens deze vaculaire degeneratie en glycogeenrijkdom der dwarsgestreepte spieren bij histo-

logisch onderzoek afwezig bleken. Terloops noemde ik reeds Schall's geval van hepatomegalia glycogenica, waar immers in een gedurende het leven weggenomen stukje skeletspier geen glycogeen werd gevonden. Aan den anderen kant levert Kimmelstiel's voorbeeld der hepatomegale glycogenosis het bewijs, dat, ook al ontbreken de door Humphreys en Kato beschreven vacuolaire veranderingen, een biopsie der dwarsgestreepte spieren toch nog wel degelijk den waren aard van een aangeboren hartvergrooting kan helpen onthullen. Kimmelstiel stelde in coupes van den quadriceps femoris met zekerheid vast, dat het glycogeen niet in het sarcoplasma, maar uitsluitend in het sarcolemma der spiervezels gelegen was en verder rijkelijk de lymphspleten vulde.

Nog sterker steun voor het bestaan dezer diagnostische mogelijkheid in gevallen van cardiomegale glycogenosis geeft een mededeeling van Ellis²⁵), die een in onze oogen echt glycogeenhart beschrijft van een meisje van vier maanden, wier skeletspieren bij het leven in omvang toegenomen schenen en vaster aanvoelden en na den dood gevacuoliseerd bleken, evenals het myocardium. Natuurlijk zou een proefuitsnijding der lever dezelfde diensten kunnen bewijzen, aangezien, voor zoover nagegaan, steeds de stapeling van glycogeen in een groot hart samengaat met glycogeenrijkdom van de lever en deze laatste zelfs vaker dan glycogeenrijkdom der skeletspieren aan een groot hart gepaard voorkomt, zij het ook in

²⁵) Ellis, Proc. Roy. Soc. Med. 28, 1330, 1935.

den regel zonder vergrooting van de lever. Maar waarschijnlijk zal de vrees voor de vele kwade kansen, die in een laparotomie bij hartlijders en voor infectie ontvankelijken schuilen, den chirurg weerhouden de lever bloot te leggen en hem liever een skeletspier doen kiezen tot terrein van een veel minder gevaarlijke operatie. Of zou een simpele punctie der lever ongevaarlijk zijn en tot het beoogde doel kunnen voeren? Beumer en Loeschke verhalen, hoe ze slechts op dringend verzoek der ouders bij hun driejarigen lijder aan hepatomegale glycogenosis tot laparotomie en proefexcisie uit de lever overgingen. Bij Schall's achtenhalfjarig lijderesje werd leverexcisie verricht en bovendien een stukje skeletspier weggenomen; de lever zat vol glycogeen, in de spier werd er niets van gevonden. De twee kinderen verdroegen deze ingrepen goed. Maar behalve de kans, dat histologisch onderzoek van een skeletspier niets helpt bij het stellen der diagnose, loopt de ijverige diagnost nog gevaar de hartvergrooting als zoodanig over het hoofd te zien. Het is bepaald opvallend in de ziektegeschiedenissen van kinderen met zoogenaamde idiopathische hypertrophie van het hart, dat slechts in zoo weinig gevallen deze diagnose vóór den dood door physisch onderzoek gesteld kon worden. Blijkbaar zijn in de kleine ruimte, die binnen de kinderlijke borstkas besloten ligt, de physische verhoudingen zoodanig, dat bij percussie met grove instrumenten als volwassen menschenhanden zijn, de dicht opeen gelegen dempingsverschillen van hart en wisselend dichte longgedeelten ineenvloeien, als tonen van een piano, bespeeld door reuzenhanden, wier grove vingertoppen vele

toetsen tegelijk aanslaan. Dikwijls drukt het groote hart op de onderkwab der linker long en maakt haar atelectatisch en gedempt, of deze demping wordt veroorzaakt door druk van het hart op een grooten bronchus. Bovendien zijn de longen meestal doorspekt met ontstekingshaarden, die het longweefsel volstoppen of door halve en geheele afsluiting der nauwe kinderbronchi pleksgewijs atelectatisch maken of opblazen. De dempingen van hart en linker onderkwab vloeien ineen en dit verschijnsel is deels verantwoordelijk voor de vaak gestelde diagnose van splenopneumonie. De dikwijls zuivere en regelmatige tonen werken mede om geen grove veranderingen aan het hart te vinden. Röntgenonderzoek bespaart den clinicus vrijwel steeds de teleurstellende vondst na den dood van een geweldig groot hart, dat zich gedurende het leven in de kleine borstkas tusschen ontstoken longen aan zijn speurend onderzoek onttrok.

In de jaren, welke sinds mijn voordracht in het Amsterdamsche Genootschap verstreken, is er in Nederland, voor zoover ik weet, nog slechts één geval van cardiomegale glycogenosis bekend geworden en wel uit de kliniek van Professor de Lange. Van dit geval heeft Dr. Hammer het anatomische onderzoek verricht. Behalve dit voorbeeld der glycogeenstapelziekte van het hart waren er vroeger reeds twee glycogeenharten in het Pathologische Anatomische Instituut der Groningsche Universiteit tot onderzoek gekomen en één in het Laboratorium van het Gemeente-Ziekenhuis aan den Coolasingel te Rotterdam. Van deze vier glycogeenharten kan ik, dank zij de welwillendheid van alle desbetreffende onderzoekers,

de klinische en anatomische gegevens uitvoerig meedeelen. Ten slotte heb ik ook nog de beschikking gekregen over een zeer twijfelachtig geval van thesaurismosis glycogenica, dat van de doctoren Dijkstra en Frank uit Haarlem afkomstig is en toch wel een bescheiden plaats in dit proefschrift verdient. Het volgende hoofdstuk is aan de beschrijving dezer vijf ziektegevallen gewijd.

HOOFDSTUK II

VIER GEVALLEN VAN CARDIOMEGALIA GLYCOGENICA

No. I: *Glycogeenhart Groningen. S. 2387.*

Reeds enkele dagen nadat het verslag van mijn voordracht voor het Amsterdamsche Genootschap in het Nederlandsche Tijdschrift voor Geneeskunde verscheen, ontving ik van Professor Deelman, destijds nog in Groningen, een schrijven, waarin hij mij meedeelde, dat hij zelve kort te voren twee soortgelijke gevallen had gezien. Hij had echter in beide gevallen de myocardafwijking opgevat als „een eigenaardige vorm van hydropische degeneratie”. Wel was de mogelijkheid eener glycogeen-degeneratie overwogen, maar Professor Deelman had destijds deze diagnose laten vallen, omdat in de hartspiervezels „zoo weinig duidelijk scherp afgegrensde ruimten waren”. Ook uitte hij de toentertijd nog vrijwel algemeen onder patholoog-anatomen verspreide en nog steeds niet geheel en al uitgeroeide dwaling, dat het toch al te laat geweest zou zijn om met kans op positieven uitslag specifieke glycogeenkleuringen te verrichten. Wel schemert toch reeds een ander inzicht door, — steunende op den uitslag van het Amsterdamsche onder-

zoek — wanneer Professor Deelman schrijft, dat het resultaat dezer kleuringen misschien toch nog wel zou zijn meegevallen. In de *Annales d'Anatomie Pathologique* noemde ik reeds terloops beide Groningsche gevallen in een korte noot aan het einde van mijn artikel, maar nu kan ik ze hier, mede dank zij de welwillendheid van Professor Vos, uitvoeriger meedeelen.

Het eerste geval betrof een meisje van zes maanden, dat 15 October 1930 in het Kinderziekenhuis te Groningen werd opgenomen. De linker helft van haar borstkas was vrijwel heelemaal gedempt; alleen onder het linker sleutelbeen en in het bovenste gedeelte van den linker achterkant van den thorax klonk bij percussie nog een longtoon. De puntstoot van het hart werd in de linker flank, in de vierde tot vijfde intercostale ruimte, waargenomen en in overeenstemming hiermede toonde een Röntgenfoto een sterk vergroot hart. De tonen van dit hart waren zuiver. Het kind stierf op 10 November 1930. Den volgenden dag werd het lijke geschouwd. Uit het sectieverslag haal ik het volgende aan: Het lijk was dat van een tenger gebouwd, tamelijk mager kindje. Het middenrif reikte rechts tot de vijfde, links tot de achtste rib en de lever kwam drie tot vier vingerbreedten onder den ribbenboog uit. De thymus was klein. De longen waren ver teruggetrokken en de linker long lag verscho- len boven en achter het hart, dat enorm groot was en het grootste gedeelte der linker borstholte besloeg; het hart strekte zich door wandverdikking en uitzetting der hartsholten, zoowel naar links als naar rechts, zeer ver uit en woog 140 gram, terwijl het gemiddelde hartge-

wicht bij meisjes van zes maanden 40-50 gram bedraagt. De punt van het hart was stomp en beide kamers droegen in gelijke mate tot haar vorming bij. Epicard, endocard en kleppen van hart en groote vaten waren gaaf, evenals de coronaire arteriën. De veneuze en arterieele ostia hadden gewone omtrekken, het foramen ovale liet een dikke sonde door. Het myocard was beiderzijds vast, links 18-20, rechts 5-7 mm. dik en op doorsnee bleek rood, troebel, gezwollen, maar niet gevlekt. De borst-aorta was gewoon van omvang en wanddikte; alleen de isthmus aortae scheen nauwer dan gewoonlijk; van uitgezette collaterale arteriën was evenwel geen sprake. De longen waren klein, de linker het meest; deze was atelectatisch. De longdoorsneden zagen er overigens gewoon uit en ook de arteriae pulmonales en de bronchi waren gaaf. De milt was klein en gestuwd en woog 10 gram. De bijniere waren groot en gewoon gebouwd. De nieren waren klein en wogen samen 50 gram; zij vertoonden, behalve vele uraatkristalletjes op de grens van merg en schors, microscopisch niets bijzonders. De lever was groot, woog 320 gram en had een iets uitpuilende, troebele, onduidelijk geteekende doorsnee met gele en bruine vlekken, die aan vervetting deden denken. De andere organen van hals, borst en buik waren vrij van noemenswaardige bijzonderheden; met name heetten de tonsillen klein en vertoonde het pancreas niets bijzonders. Schedelsectie werd niet verricht. De beschrijving van het microscopische onderzoek blijft in het sectieverslag beperkt tot het hart. De ontboezeming echter, waarmee de obducent, Dr. van Vierssen Trip, dit verslag be-

gint, geeft op alleraardigste wijze den verrassenden en verwarrenden indruk weer, dien het histologische beeld van een glycogeenhart op haast elken onderzoeker maakt, en is daarom de moeite van het herhalen waard; dit geldt trouwens in gelijke mate van de geheele microscopische beschrijving, die uitblinkt door korthed en volledigheid. Het verslag van het microscopische onderzoek luidt ongeveer als volgt: „Dit is al een heel zonderlinge wijze van hypertrophieeren! Het schijnt, alsof het protoplasma van alle hartspiervezels uiteen is gevallen in kleine korreltjes, die alleen door een nauw diaphragma zichtbaar zijn; gebruikt men meer licht, dan lijkt het protoplasma geheel verdwenen, terwijl alleen een smalle rand (sarcolemma?!) blijft bestaan. De hartspierkernen liggen doorgaans midden in het heldere, korrelige protoplasma. Het aantal bindweefselkernen is normaal; deze laatste zijn lang en dun en liggen tegen den buitenrand der spiervezels aan. Hier en daar ziet men in de spiervezels nog juist een beetje dwarse streping. De kernen der spiervezels vertoonen lichte ongelijkheid in grootte. Vetkleuring: geen vet. Samenvattende: degeneratio hydropica gravis myocardii”.

Behalve het sectieverslag stelde Professor Vos mij tevens de coupes ter beschikking, zoodat ik het histologische beeld van hart, lever, nieren, milt, long en thymus met dat van het Amsterdamsche geval vergelijken kon. De twee harten lijken volkomen op elkaar. Ook in het Groningsche geval is het myocard veranderd in een netwerk met ronde, ovale of langgerekte mazen van allerlei grootte, al naar mate de holle vezels dwars, schuin of in de lengte getroffen zijn en meer of

minder glycogeen bevatten. De dwars getroffen vezels lijken frappant veel op plantencellen, daar de myofibrillen door het glycogeen als het ware naar den rand zijn gedrongen en samen met het sarcolemma een stevige celmembraan schijnen te vormen. Bij nauwkeuriger toezien echter blijkt de binnenzijde van dezen wand allermint glad, maar onregelmatig, gekarteld zelfs of ook wel geplooid, doordat hier meer, daar minder spierfibrillen bijeen gelegen zijn en een dunnere of dikkere plek in de zoogenaamde celmembraan doen ontstaan. Deze celmembraanachtige zomen omsluiten in de overlangs getroffen vezels lange, buisvormige holten en zijn op vele plaatsen in de mij ter beschikking staande celloïdinecoupes duidelijk dwars gestreept en dat, terwijl toch deze sneden met haematoxyline en eosine en niet met ijzerhaematoxyline zijn gekleurd. De gelijkenis met het Amsterdamsche hart is zelfs zoo volkomen, dat ook in het Groningsche geval de doorgaans als het ware in het midden der vezelholten zwevende, ietwat onregelmatige, ovale spierkernen met haar langste as de spiervezels heel dikwijls loodrecht kruisen. Doen hier microhydrostatische verhoudingen de kern in het midden der celsapglycogeenoplossing haar evenwicht vinden in dezen onnatuurlijk schijnenden stand, zooals een ei in een sterke zoutsolutie? Dit is een open vraag, die wij niet kunnen beantwoorden. Ook in de met Soedan III gekleurde ijscoupes vallen de bovengenoemde kenmerken van dwarse streping en kernstand en van vacuolisatie der spiervezels op, terwijl de grauwig bruine kleuring der zoogenaamde celmembranen het plantaardige van het histologische beeld nog versterkt. Voor de

rest verwijs ik naar van Vierssen Trip's beschrijving. Wel moet ik nog vermelden, dat de in Januari 1932, dus ruim 14 maanden na de obductie verrichtte karmijnkleuringen volgens Best, nog in alle holle myocardvezels talloze roode korreltjes aan het licht brachten. Ook hier dus weer die merkwaardige weerstand van het gestapelde glycogeen tegen oplossing en postmortale autolyse. De Groningsche lever verschilt in het microscopische beeld al evenmin noemenswaardig van de lever uit het eerste Amsterdamsche geval. In beide levers hebben vrijwel alle parenchymcellen wazig, fijn schuimig protoplasma binnen een homogenen, smallen ring van schijnbaar onveranderd protoplasma, welke sterk aan een celmembraan en daardoor aan plantencellen doet denken. Alleen zijn in de Groningsche coupes veel meer levercellen ingenomen door groote, scherp begrensde, ovale vacuolen, die zoo goed als zeker vet bevat hebben; met Soedan III gekleurde ijscoupes ontbreken echter, zoodat ik niet uit kan maken, of niet tevens een deel der schuimige cellichamen hun wazigheid aan oorspronkelijke vulling met vet te danken hebben. Door de karmijnkleuring volgens Best waren wel in vele levercellen, zij het vager dan in de myocard-vacuolen, nog talrijke roode korreltjes aan den dag getreden, zoodat zeker een deel der schuimige structuur aan glycogeenstapeling te wijten is. Hier en daar liggen enkele ontstekingscellen in het periportale bindweefsel, doch verdere noemenswaardige bijzonderheden zijn in de beschikbare coupes der lever niet te vinden, behalve dan, dat de zoogenaamde blaasjeskernen, kenmerkend voor de aanwezigheid van glyco-

geen in de levercelkernen, ontbreken. De buisjes van het niermerg zijn bekleed met bleeke, grootendeels leege epitheliën, die in de volgens Best gekleurde coupes talrijke, duidelijk omschreven, vrij groote, roode korrels bevatten; deze epitheliën bezitten echter geen celmembraanachtige, dichte protoplasmazomen, doch zijn slechts door een uiterst fijn, met eosine rose gekleurd lijntje begrensd. Hetzelfde geldt voor de tubuli contorti der tweede orde, wier kluwens in de met karmijn gekleurde coupes door de rood gespikkelde epitheliën duidelijk in het oog springen; ook de epitheliën der lissen van Henle bevatten roode korrels. Bleekheid en leegheid ontbreken echter in de met haematoxyline en eosine gekleurde epitheliën der lissen van Henle en der tubuli contorti secundi ordinis, terwijl daarentegen het aantal roode korrels in deze cellen zeker niet minder is dan dat in de epitheliën van het niermerg. In de nierschors huizen nog al wat glomeruli in embryonale ontwikkelingsstadia, maar verder zijn de nieren vrij van vermeldenswaardige histologische bijzonderheden. In de long, waarvan twee coupes, de een met haematoxyline en eosine, de ander met karmijn gekleurd, tot mijn beschikking stonden, zijn bloedrijke gedeelten en plekken, waar de alveolen groote, zoogenaamde afgestooten epitheliën bevatten. Op andere plaatsen zijn de longblaasjes leeg en samengevallen. Ontstekingsverschijnselen ontbreken in longblaasjes en luchtpijptakken, ook in de omgeving van de gallig gekleurde, amorphe massa, die in sommige alveolen gelegen is en waarschijnlijk door agonaal braken of postmortaal transport van maaginhoud daar is terecht gekomen. Slechts enkele afgestooten epi-

theliën zijn door het karmijn fijn rood gespikkeld. In het schaarsche interstitium der alveolaire wanden komen echter bij scherp toezien talrijke fijne, roode korreltjes voor den dag; nog meer liggen er in de gladde spiervezels der bronchioli, die in de haematoxyline-eosine coupe reeds een wazigen, min of meer schuimigen indruk maakten en hier en daar zelfs door centrale vacuolisatie op plantencellen leken, zij het dan ook in veel mindere mate dan de cellen van lever of myocard. De bloedvaten bevatten geen glycogeen en de vage, rose gestippelde vlekjes in enkele alveoli en kleine bronchi zullen wel van glycogeen afkomstig zijn, dat in water oploste en als het ware van de oorspronkelijke stapelplaats wegspoelde, tot het later door den tegemoet vloeienden alcohol werd neergeslagen en liggen bleef; soms vormt dit versleepte glycogeen vage, rose banden, die den binnenwand van bronchi of alveoli bedekken. Ook de uiterste zoom der hooge cilindrische epitheelbekleding springt in vele bronchioli door sierlijke roode bestuiving in het oog. Overigens valt er van de longcoupes, behalve wat eiwitneerslag in sommige alveolen, niets te vermelden; bronchi met kraakbeen ontbreken.

De milt is eveneens door twee coupes vertegenwoordigd. Met haematoxyline en eosine zijn er geen afwijkingen van beteekenis; de follikels zijn van gewonen omvang en de follikelcentra herbergen veel groote, bleeke, deels duidelijk vacuolaire cellen; de pulpa is geelbruin gevlekt door formalinepigment, vaten en trabekels zijn gaaf. Met karmijn blijken veel reticulum- of endotheelcellen der pulpa vaag rood gestippeld en zijn eveneens

de gladde spiervezels der slagaderwanden en vele vezels der trabekels met kleine, roode korrels beladen. De microscopische bouw van den kleinen thymus is gewoon en door het groote aantal lichaampjes van Hassal gemakkelijk te herkennen; de laatste bevatten in de buitenste lagen hier en daar nog al wat roode korrels en bij heel nauwkeurig toezien zijn deze ook te vinden, zij het vager en kleiner, in endotheliale of reticulumcellen van het thymusvleesch.

No. II: *Glycogeenhart Groningen. S. 2500.*

Het tweede geval, waarvan Professor Deelman mij in kennis stelde, kwam ruim drie maanden na het eerste in het Groningsche Instituut ter sectie en was afkomstig van een meisje van vier maanden, dat eveneens in het Kinderziekenhuis aldaar verpleegd was geweest. Het kind hoestte een weinig, was wat kortademig, hilde nooit luid en wilde niet groeien. De voedingstoestand was matig en de huid licht cyanotisch. De demping van het hart reikte links iets buiten de mamillaire lijn en rechts één vingerbreedte voorbij het sternum. Aan de basis van het hart was een souffle te hooren en boven de longen enkele bronchitische geruischen en rhonchi. Het kind stierf op 26 Februari 1931 en de schouwing van het lijke vond den volgenden dag plaats. Uit het sectieverslag deel ik het volgende mede: het lijk is dat van een goed ontwikkeld kind van het vrouwelijke geslacht. Er is weinig onderhuids vetweefsel. De lever reikt drie vingerbreedten beneden den ribbenboog. Het sterk vergroote hart be-

slaat het geheele voorste mediastinum, het is zeer vast en weegt 100 gram; linker en rechter kamer vormen samen de stompe punt. De gemiddelde dikte van den wand der linker kamer bedraagt 12 mm., die van den rechter kamerwand drie. De papillaire spieren zijn groot en rol-rond. De kleppen van hart en groote vaten zijn gaaf. Aorta en arteria pulmonalis ontspringen, geheel zooals het behoort, uit linker en rechter kamer en de venae cavae en pulmonales monden normaal in de boezems uit. De ductus Botalli is doorgankelijk. Er is een sterke vernauwing van den isthmus aortae, welke een middellijn heeft van slechts 1 cm., terwijl de doorsnee der aorta vlak boven de kleppen 3 cm. bedraagt; het sectieverslag vermeldt echter niets van uitgezette collateralen, die men toch bij een aortastenose verwachten zou. Het foramen ovale is open. De longen zijn goed samengevallen en voor het bloote oog vrij van noemenswaardige bijzonderheden; er is geen bronchitis en de vaten der long hebben gave wanden. De lever weegt 200 gram, is vast en bruinrood, heeft stompe randen en ziet er op doorsnede als gekookt uit. De nieren wegen 15 gram. Milt, maag en duodenum, galblaas en ook het pancreas zijn normaal. Uit het verslag van het microscopische onderzoek vermeld ik de volgende bijzonderheden: de milt is zeer bloedrijk en heeft kleine, scherp omschreven follikels. De longen zijn eveneens bloedrijk en herbergen hier en daar nogal wat leucocyten in de alveolen, terwijl veel alveolen dichtgedrukt zijn. Van de lever staat geschreven: Vettige leverceldegeneratie, maar een noot van een jaar later, de dato 25-1-1932, geeft toe, dat geen Soedancoupe is bekeken.

De tubuli contorti der nieren zijn troebel gezwollen, de tubuli recti normaal, zooals alle andere nierelementen. De spiervezels van het hart zijn gedegeneereerd, haar protoplasma is helder; de kernen liggen in het midden der vezels. De obducent denkt aan vacuolaire of vettige degeneratie, maar de negatieve uitslag van kleuring der ijs-coupes met Soedan III sluit de laatste dezer twee mogelijkheden uit. De verslaggever vindt het tenslotte „toch een uitzonderlijk beeld voor een spiervezeldegeneratie; van de eigenlijke myogene elementen der hartspier ziet hij zoo goed als niets meer”.

Mij waren door Professor Vos coupes van hart, lever, nieren, milt en long afgestaan en daarin zag ik het volgende: Het hart was als een visschersnet; alle vezels leken leeggehaald en alleen de kernen waren op haar plaats gelaten in het midden van de leege vezelmazen; wel waren talrijke ovale hartspierkernen 90 graden gekanteld, zoodat haar langste as dwars in de holle vezel stond. Bij scherper toezien en sterker vergrooting kwam in verscheidene mazen wat vage schuimigheid voor den dag, welke met eosine rose gekleurd was, en bleken de meeste maasranden, dus de strengen van het netwerk, duidelijk dwars gestreept. Ik zou dit alles korter en eenvoudiger en daardoor beter kunnen zeggen door zonder omhaal van woorden er den nadruk op te leggen, dat de histologische beelden der twee Groningsche harten en van het eerste Amsterdamsche glycogeenhart onderling volkomen op elkaar gelijken, zoodat alleen de nummering der glaasjes een onderscheiding mogelijk maakt. Ik zou dan echter slechts waarheid spreken ten opzichte van de

met haematoxyline en eosine gekleurde coupes, want de karmijnkleuring volgens Best onthult weliswaar in beide Groningsche harten talloze roode korrels in alle myocardvacuolen, maar dit schamele teeken van oorspronkelijk buitensporige glycogeenstapeling valt in het niet, vergeleken met de stralend roode, grootere korrels en klompen, waarmee de vacuolen in de spiervezels van het Amsterdamsche hart dermate als het ware volgepropt zaten, dat de tegen het licht gehouden myocardcoupe voor het bloote oog gelijkmatig rood zag. Toch is dit naar mijn meening slechts een bijkomstig verschil, dat door den tijd bewerkstelligd is, want indien de Groningsche harten even kort na de obductie in alcohol beland waren als het Amsterdamsche hart, zouden alle drie zoo goed als zeker even sterk met karmijn gekleurde coupes geleverd hebben. Ook het glycogeen, dat door stapeling organen te groot maakt, bezwijkt op den langen duur voor de oplossende werking van een waterige omgeving. In de met Soedan III gekleurde ijscoupe van het hart was geen vet te vinden.

De levercellen zijn vacuolair en zien er in de haematoxyline-eosinecoupes schuimig uit, doordat, zooals bij sterker vergrooting blijkt, een gewirwar van rose draadjes de in het midden gelegen kern met den celrand verbindt; deze rand bestaat uit een dunne strook van niet gevacuoliseerd protoplasma en doet de levercellen iets op plantencellen lijken, doch slechts in geringe mate, want het contrast tusschen rand en middenmoot is klein wegens de dichtheid van het vacuolaire netwerk en de smalheid van den rand.

Soms is het dradenweefsel zoo regelmatig uitgespannen, dat de levercel op een spinneweb lijkt met de kern als spin in het midden, maar heel dikwijls ook gaat het gewirwar van draden in vage vlekkeligheid over. Scherp begrensde holtetjes, druppelafgietsels als het ware, welke in vervette levercellen zoo veel voorkomen, zijn er niet, al zou ik niet op grond daarvan de mogelijkheid eener fettige degeneratie willen uitsluiten.

Er is evenwel nog een argument, dat vervetting waarschijnlijk geen groote rol gespeeld heeft bij het verwekken van de schuimige vacuolisatie der levercellen: de leverkleur heet in het sectieverslag bruinrood, terwijl van hyperaemie geen sprake is en hiervan blijkt ook niets in de aanwezige coupes; was de vacuolisatie nu inderdaad van vervetting afhankelijk geweest, dan zou de kleur der lever bij ontbrekende hyperaemie zeker een gele bijtint gehad hebben. Het lange verblijf in een waterige vloeistof biedt mij voldoende verklaring voor de schaarscheit en vaagheid der karmijnroode korreltjes. Het bindweefsel der lever is zeker niet toegenomen en ontstekingsverschijnselen zijn er evenmin. Ook zijn er geen blaasjesvormige levercelkernen, welke de aanwezigheid van kernglycogeen verraden, zelfs wanneer geen specifieke kleuren worden verricht.

De rechte buisjes van het niermerg zijn opgebouwd uit bleeke, deels leege en glasheldere, deels uiterst fijn schuimige epitheliën, die door de kleuring volgens Best gevuld worden met ternauwernood zichtbare, karmijnroode korreltjes. Waar het microtoommes de mergkanaaltjes evenwijdig aan en vlak bij de basale membraan heeft ge-

troffen, doen de bekleedende epitheliën zich voor als honigraatachtig gerangschikte, zeshoekige vakjes. De tubuli contorti der eerste orde zijn bekleed met gezwollen epitheelcellen en schuimig geworden door vrij grove korreling en naar het lumen wazig uitlopende vlekkeligheid van het protoplasma, waarmee de buisjes bijna verstopt zijn, hetgeen alles kenmerkend is voor het histologische substraat der troebele zwelling, zooals wij die als parenchymateuze degeneratie en postmortale autolyse kennen. Verscheidene epitheliën der gewonden piskanaaltjes van de tweede orde zijn in de met haematoxyline en eosine gekleurde coupes bleek en fijn schuimig en komen waarschijnlijk overeen met de weinige schorsepitheliën, die karmijnroode korreltjes bevatten bij kleuring volgens Best. Hier en daar liggen roode korreltjes in de buisjes, waarvoor het verblijf der nieren in glycogeenoplossende vloeistof wel verantwoordelijk gesteld zal moeten worden, want de korrels liggen alleen naast waterheldere cellen en ontbreken in de lumina der troebel gezwollen buisjes. Enkele gladde spiervezels der getroffen nierslagadertakken bevatten eveneens vage roode stipjes en de epitheliën van het visceraal blad der kapsel van Bowman zijn in menigen glomerulus nog vrij hoog, als teeken, dat het embryonale leven nog niet zoo heel lang geleden is. Meer noemenswaardige bijzonderheden zijn in de niercoupes niet te vinden. Op de aanwezigheid van vet gekleurde weefselsneden waren niet beschikbaar.

Over de milt kan ik kort zijn: ze is zeer rijk aan formalinepigment en vleksgewijs sterk hyperaemisch; ze heeft kleine follikels, gave vaten en trabekels en heeft

geen fraaie coupes geleverd. Met karmijn komen slechts enkele vage, rood gestippelde vlekjes voor den dag, die in de pulpa liggen, doch waarvan ik de plaats onmogelijk nauwkeuriger aan kan geven; de arteriewanden zijn niet rood gestippeld.

In de eenige aanwezige longcoupe zijn veel alveolen geheel of gedeeltelijk samengevallen en andere meer of minder opgeblazen; enkele bevatten een paar afgestootten epitheliën en nog zeldzamer komen ontstekingscellen voor in het longweefsel. Ook de bronchi zijn vrij van exsudaat in lumen en wanden en de spiervezels der bronchioli zijn zonder vacuolen, evenals het gladde spierweefsel van de takken der arteria pulmonalis.

No. III: *Glycogeenhart Rotterdam.*

In de dagen, dat ik zeer vervuld was van de nieuwe vondst, die we toen ten onrechte hielden voor de morphologische oplossing der idiopathische hypertrophie van het hart, sprak ik er mijn eersten leermeester van Rijssel over. Deze herinnerde zich toen een geval van raadselachtige hypertrophie van het hart bij een meisje, wier lijkje hij in 1924 had geschouwd. Het bewuste hart, dat hij acht jaren lang in het museum had bewaard, stond van Rijssel toen aan mij af. Ik noemde het reeds terloops, samen met de beide Groningsche harten, in een noot aan het einde van mijn artikel in de „Annales d'Anatomie Pathologique”, maar het verheugt mij, dat ik de geschiedenis van het Rotterdamsche hart op deze plaats uitvoeriger kan beschrijven. De klinische gegevens, welke

van Rijssel voor mij uit den status overnam, luiden als volgt:

M. v. V., een meisje van negen maanden, werd 18 October 1924 in het Ziekenhuis aan de Raampoort te Rotterdam opgenomen. Zij was gezond tot haar vijfde levensmaand, maar was toen gaan hoesten en sindsdien in groei stil blijven staan. Veertien dagen vóór haar opname in het Ziekenhuis kreeg het kind waterpokken en tegelijkertijd bemerkte haar omgeving, dat zij anders ging hoesten. Gedurende de laatste vijf dagen, die aan de opname voorafgingen, was het meisje zwaar ziek; zij hoestte veel, had nagenoeg geen eetlust en zou af en toe erg koud geweest zijn. Het aantal natte luiers was naar wensch, maar de ontlasting leverde vrij harde faeces. Zij was het vierde kind van een gezonden vader en van een moeder, die in de drie andere zwangerschappen aan chorea had geleden en bovendien één miskraam had doorgemaakt. De wederzijdsche familie der ouders was gezond. Den dag van opname was het kind compos mentis, maar lag passief te bed en maakte een zieken indruk. Zij was benauwd zonder blauwzucht, haalde 48 maal adem per minuut en trok daarbij telkens met de neusvleugels. Haar pols was klein en week, echter gelijk en regelmatig en sloeg 140 maal per minuut. De huid was bleek, de slijmvliezen waren matig geïnjecteerd en er was geen icterus. Wel waren er veel kliertjes te voelen, vooral aan den hals. De groote fontanel was nog open en het kind keek iets scheel. De pupillen reageerden goed, de tong was droog en licht beslagen; de keel was niet goed in zicht te krijgen. De linker helft der borstkas zette bij de adem-

haling weinig uit, pulseerde in de hartstreek en was bij percussie gedempt. De rechter grens van de hartdemping lag ongeveer in de middellijn, maar verder bleek de doofheid van het hart onmogelijk te bepalen; de puntstoot werd het sterkst gevoeld in het kruispunt der medio-claviculaire lijn en de linker vierde tusschenribsruimte. De tonen van het hart waren zuiver. Bij beluisteren der longen klonk rechts vesiculair ademen en een enkele bronchiale rhonchus; links werd alleen sterk verzwakt ademgeruisch vernomen. De buik was in de flanken wat opgezet en gaf bij percussie tympanitische klanken. De lever reikte twee vingerbreedten onder den ribbenboog en de milt was juist voelbaar en niet vast. De ledematen waren zonder afwijkingen. Bij punctie der linker pleuraholte komt bij het terugtrekken der naald plotseling vijf cc. bloed. Op den volgenden dag vermeldt de status, dat het kind slecht drinkt en zeer moeilijk slikt; er wordt 100 gram keukenzoutoplossing onder de huid gespoten. 20 October is de status pulmonum vrijwel onveranderd en levert pleurapunctie 3 à 4 cc. bloedig vocht; den dag daarop, des avonds 12 uur, overlijdt het meisje. De lichaamstemperatuur had geschommeld tusschen 36° op den dag van opname en ruim 40, 38 en 39° op de drie volgende dagen.

27 uur na den dood deed v a n R i j s s e l de sectie op het lijk van het kind en aan zijn verslag ontleen ik het volgende: De lengte van het lijkje, gemeten van hiel tot kruin, bedroeg 69 cm. In de buikholte was een weinig vocht. De buikingewanden lagen op de gewone plaatsen en waren, evenals de buikwanden, met glanzende vliezen

bekleed. De leVERRAND reikte twee cm. beneden den ribbenboog en het middenrif stond rechts bij den onder-rand der vijfde rib en reikte links tot den bovenrand der zesde. In het hartzakje was een theelepel helder, geel vocht. Het hart was groot, zijn punt werd gevormd door beide kamers, welker wanden gehypertrophieerd waren. Septa, ostia en kleppen waren ongerept. Het hart woog 110 gram. De aortaboog met de groote vaten was normaal. De rechter pleuraholte bevatte een weinig bloederig vocht. De rechter long lag rondom vrij en bleek bloedrijk op doorsnee; bij druk kwam uit de bronchi geel, etterig vocht. De linker pleuraholte bevatte een eetlepel bloederige vloeistof en de linker long lag als een schil achter het sterk naar links uitpuilende hart. Een stukje, dat uit den top der linker long werd geknipt, dreef; stukjes uit boven- en onderkwab zonken. Op doorsnee is de linker long atelectatisch zonder meer. Lever, galblaas en milt waren gewoon. De kapsels der nieren lieten goed los en op doorsnee was de nierteekening fraai zichtbaar. De lever woog 310 gram, de milt woog 35 gram, en de twee nieren wogen samen 30 gram. Maag, darmen, pancreas, bijnieren en genitalia waren zonder afwijkingen. De thymus was niet te groot. Van Rijssel wist met de buitensporige grootheid van dit hart geen raad en hij demonstreerde het als zoodanig op een artsencursus, als voorbeeld dus van een idiopathische hyperthrophie of een essentieelen reuzengroei. Op dien artsencursus nu leek het alsof een klein lichtpunt door de diepe duisternis, die de aetiologie omgaf, heenbrak. Want de assistente, Me j. Croockewit, aan wier zorgen het meisje in het zie-

kenhuis aan de Raampoort was toevertrouwd geweest, merkte bij die gelegenheid op, dat het kind thuis aan varicellen had geleden en dat zij bij gebrek aan beter de verklaring voor de hartshypertrophie had gezocht in deze doorstane infectieziekte. Van Rijssel hield ook rekening met de mogelijkheid, dat de compressie der linker long de stroombaan van het bloed uit het rechter hart had vernauwd, waardoor tevens het rechter hart, tegen een sterkeren weerstand werkend, hypertrophisch moest worden. Met nadruk vermeldt hij nog eens, dat er geen congenitaal hartgebrek was. Toen we vol verwachting tot het microscopisch onderzoek overgingen, vleiden we ons niet met de hoop na acht jaar nog glyco-geen te zullen vinden, maar wel wisten we, dat, indien dit geval weer een glycogeenhart betreffen zou, wij dit nog zonder moeite met een groote mate van waarschijnlijkheid zouden kunnen aantonen. De mogelijkheid, dat een andere aandoening dan glycogeenstapeling een kinderhart zoo geweldig groot maakt en tevens de hartspiervezels op zoo kenmerkende wijze uitholt, kennen wij niet, maar kunnen wij evenmin op positieve gronden uitsluiten, al zijn we dan maar al te gemakkelijk geneigd aan het werkelijke bestaan van een dergelijke mogelijkheid geen geloof te schenken. Zelfs oppervlakkige gelijkenissen verleiden ons zoo nu en dan tot het aannemen van volkomen gelijkheden en dat geeft aan ons medische denken dat eigenaardige, eenigszins magische karakter, waar zij, die in andere vakken geschoold zijn, zich zoo aan ergeren kunnen. Doch hoe zouden we anders onze onuitputtelijke schat van geliefde ervaringen kunnen

ordenen en beheeren?

Het histologische beeld van het Rotterdamsche hart legt trouwens meer aan den dag dan alleen een oppervlakkige gelijkenis met de microscopische structuren der vooraf beschreven harten. En wanneer dan ook, bij wijze van spreken, een coupe van dat hart in den spiegel kon kijken en zich zelf herkennen, zou er weinig veranderen, indien de spiegel door gewoon glas en het spiegelbeeld door een coupe van een der vorige harten vervangen werd. Wel zou door dezen truc het Rotterdamsche hart een veel te geflatteerden indruk van zich zelf verkrijgen, want zijn spiervezelkernen hebben den tand van het achtjarige tijdsverloop niet zonder schade doorstaan en zijn meerendeels ongekleurd gebleven; ook de zoogenaamde celmembranen zijn rimpelig en deels verbrokkeld en hebben de dwarse streping voor het grootste deel verloren. Bij de kleuring volgens Mallory duiken echter weer vele spierkernen op, zij het ook niet in het mooie, roode kleed, dat bij deze kleuring past, maar grauwblauw getint, zooals het protoplasma, dat evenmin het rood heeft aangenomen; alleen het bindweefsel heeft het diepe hemelsche blauw van Mallory's kleuring en de roode bloedlichaampjes zijn stralend roode bolletjes gebleven, alsof het weefsel pas gisteren was gewonnen. De ijzerhaematoxylinekleuring volgens Heidenhain bracht weer het grootste deel der dwarse streping terug en handhaafde zoo haar roem van meest geschikte techniek tot het aantoonen daarvan. Alleen de kleuring volgens Best liet ons thans heelemaal in den steek, want de enkele roode korreltjes, welke bij deze kleuring gezien werden, lagen dui-

delijk in een hooger niveau dan de coupe en waren dus van kleurstofneerslag afkomstig. Behalve het hart werd geen der organen bewaard en zoo moeten wij het in dit Rotterdamsche geval van glycogeenstapelziekte van het hart zonder microscopisch onderzoek van andere organen stellen. Alleen moet ik nog vermelden, dat vele hartspierkernen weer dwars in de holle vezelbuizen lagen.

No. IV: *Glycogeenhart, geval Prof. de Lange.*

De klinische gegevens van het nu volgende voorbeeld der cardiomegale glycogenosis dank ik aan Mevrouw Professor de Lange. J. de M. kwam op 9 Augustus 1932 zonder kunsthulp op tijd ter wereld met een gewicht van zeven pond; hij genoot vier maanden borstvoeding, maar moest het daarna per dag met zes maal 140 gram karnemelk en zonder borstvoeding stellen. Het kind was een luie drinker en wegens het weigeren der karnemelk gingen moeder en kind naar Zuigelingenverzorging, waar onmiddellijke opname in een kinderkliniek noodzakelijk werd geacht. De jongen was niet bepaald ziek, maar wel altijd stil geweest; braken deed hij nooit, hij had evenmin koorts, maar kuchte zoo nu en dan wel een beetje. Het kind was verschrikkelijk mager en was maar weinig aangekomen. Vader en moeder waren gezond, evenals een broertje of zusje van 18 maanden, en dat grootmoeder veel hoestte en wat opgaf, vermeld ik alleen volledigheidshalve. Op den 30sten Januari werd het kind opgenomen in de kliniek van Professor de Lange en

maakte toen meer een „lijdenden dan een zieken” indruk. Hij hilde zacht en klagend, met een handje in den mond, zijn omgeving aankijkend. Hij had een flinke dystrophie; het vet van buik en borst was bijna heelemaal weg, dat van zijn wangen was nog wel aanwezig. De huid van hals, oksels en liezen was geplooid en had weinig turgor. Hij haalde te diep adem, maar was niet cyanotisch. De tusschenribsruimten waren in beide flanken een heel klein beetje ingetrokken; epigastrium en jugulum waren echter niet ingetrokken. Zijn pols was goed, zijn temperatuur normaal. De hersenschedel was iets te groot in verhouding tot het gezicht, dat wat grauwig getint was, doch ook soms weer wat rooder zag. Er was een tikje craniotabes en de ribkraakbeenderen vormden een rozenkrans. De schedelnaden waren dicht, de groote fontanel had veerende randen, was niet gespannen of ingezonken en besloeg drie bij twee en een halve vingerbreedte. Zijn keel was zonder afwijkingen en er waren geen gezwollen lymphklieren voelbaar. De longen leken bij percussie en auscultatie zonder afwijkingen. De hartdemping was niet te groot; wel stond de puntstoot, in de linker vierde tusschenribsruimte, ruim één cm. buiten de papillaire lijn. De eerste toon boven de punt van het hart was niet zuiver en soms was daar een zwakke soufflé te hooren, die boven het ostium der arteria pulmonalis veel duidelijker bleek, terwijl boven de andere ostia zuivere tonen weerklonken. De buik was wat opgezet, de lever van gewone grootte en de milt was niet te voelen. Andere noemenswaardige bijzonderheden bleken bij het klinische onderzoek niet. De urine bevatte een spootje eiwit en

indican, geen glucose en geen aceton, noch urobiline of bilirubine en de diazoreactie was negatief; in het sediment waren een paar leucocyten en enkele roode bloedlichaampjes. Op 2 Februari was het kind er veel slechter aan toe en ging de grauwe gelaatstkleur aan benauwdheid gepaard, terwijl boven de linker long verscherpt ademen met enkele rhonchi te hooren was. De reactie van von Pirquet met humane en bovine tuberculine verricht, bleek dien dag negatief. Op 3 Februari vermeldt de status, dat het kind met het uur zieker werd: er werden teekenen van pneumonische haarden door de geheele linker long vastgesteld en ook rechts was het ademge-ruisch scherper geworden. De lever was in omvang toegenomen. Het kind kon niet goed ophoesten en reageerde vrijwel niet op injectie van 0.5 cc. cardiazol. De prognose leek infaust. De volgende dagen ging het snel achteruit en al gauw was de toestand zoo, dat het kind niet meer onderzocht mocht worden; het kreeg een marmerkleur met vrij sterke cyanose en stierf op den 7den Februari 1933; de klinische diagnosen luiden: Dystrophie, Pneumonie en Vitium cordis (glycogeenhart?)

Het lijkje van het kind werd 9 Februari geschouwd (S. 33040). Aan Doctor Hammer, in wiens laboratorium het anatomische onderzoek werd verricht, dank ik de volgende gegevens:

„Verslag van de sectie van kind de M., jongetje van 5 maanden, overleden 7 Februari, geobduceerd 9 Februari 1933, onder nummer 33040.

Het lijkje is 60 cm. lang, het is zeer mager; de panniculus is zoo goed als afwezig. De thymus is klein. Het

hart is zeer groot (niet gewogen); deze vergrooting berust zoowel op verdikking van de wanden, als op verwijding der holte van alle hartafdeelingen; de wand van de linker kamer is bijv. 17 mm. dik! Er zijn geen afwijkingen aan de kleppen.

De isthmus aortae is licht vernauwd (omtrek $1\frac{1}{2}$ cm.); het stroomopwaartsche gedeelte is duidelijk verwijd. De longen, vooral de linker, werden door het groote hart gecomprimeerd. Er zijn uitgebreide pneumonische infiltraten in beide longen.

De milt is van gewone grootte. Op doorsnede lijkt het miltweefsel gestuwd. De follikels zijn duidelijk. Het overige lymphoïede weefsel is slechts matig ontwikkeld (darm, lymphklieren).

De lever is wat groot en slap; op doorsnede is het leverweefsel zonder teekening. De galblaas is gevuld met bruingele, dun vloeibare gal. De nieren zijn van gewone grootte, bleek van kleur en vast van consistentie; ook de doorsnede is bleek.

Microscopisch wordt *glycogeen* in groote hoeveelheid gevonden in de *hartspierelementen*, voorts in de *levercellen* (vooral in de peripherie der acini), ook in de primitiefbundels der *dwars-gestreepte spieren*, in de tubuli contorti van de 11e orde en in de verzamelbuisjes in de *nieren*. Ook de *miltpulpa* (vooral aan den rand der follikels) bevatte glycogeen, evenals de *bijnier*, vooral in de zona reticularis van de schors; verder het *ruggemerg* in het protoplasma der gangliencellen, en de *huid* in de haarzakjes. Tenslotte werd veel glycogeen gevonden in

de vaatwanden en bindweefselcellen van allerlei andere organen”.

Dr. Hammer gaf mij coupes van hart, lever, nier en milt, schildklier en huid ten geschenke en stelde mij daardoor in staat zijn verslag op de volgende wijze te bevestigen:

In de volgens Best gekleurde coupe van het hart zitten de spierelementen, die weer louter uit plantencelachtige, holle vezels bestaan, inderdaad vol karmijnroode korrels van verschillende grootte, alle zeer scherp begrensd, en die het duidelijkst in het oog springen, waar de spiervezels overlans getroffen zijn. Dwarse streping komt bij deze kleuring alleen door olie-immersie in de celmembraanachtige vezelwanden aan het licht. Het is opvallend, dat weer zooveel ovale of langer gerekte spierkernen dwars in de uitgeholde vezels liggen. De levercellen zijn met haematoxyline en eosine bleek en schuimig geworden en bevatten, volgens Best gekleurd, weer talloze karmijnroode korrels en klompen, die in de randgedeelten der eilandjes wel wat dichter op elkaar liggen en grooter zijn, hoewel dit pas bij sterkere vergrooting duidelijk blijkt en voor een deel ook wel door het zogenaaemde „opjagen” van het glycogeen bij de milieuwisseling van waterachtige vloeistof naar alcohol ontstaan zal zijn; enkele periportale bindweefselhaarden zijn tenminste aan één kant voorzien van een dikken zoom van als het ware aangeslibd glycogeen en ditzelfde verschijnsel is vlak onder de leverkapsel op een plek eveneens zichtbaar. Oppervlakkig gezien zijn de volgens Best gekleurde coupes echter gelijkmatig karmijnrood als uit-

drukking van de buitensporige hamstering van glycogeen door de lever. Merkwaardig is ook, dat zoo vele venen, zoowel takken der poortader als worteltjes der venae hepaticae, groote roode klompen bevatten, terwijl de wanden dier aderen gespikkeld zijn door veel kleinere karmijnkleurige korrels. Het lijkt, alsof het glycogeen is opgelost in kleine vochtdruppeltjes, die door de aderwanden heensijpelen, en tot grootere eenheden samenvloeien, zoo gauw het lumen der vene is bereikt. De slagaderwanden zijn hier en daar eveneens rood gespikkeld, maar bijna nooit is het glycogeen tot het lumen doorgedrongen; de dikkere wand der arteriae en zijn hooger gehalte aan elastische vezels kunnen ons misschien met dit opvallende contrast tusschen venen en arteriën verzoenen. Ook galbuisepitheliën zijn op vele plaatsen rood gekleurd en hebben hun roodheid ten deele aan het lumen overgedragen. In de nier heeft het karmijn de tubuli contorti der tweede orde stralend rood gekleurd en zijn ook alle lichaampjes van Malpighi als met karmijnroode lakverf gespikkeld en bespat, waarbij het viscerales, noch parietale blad van Bowman's kapsel en evenmin de lissen van het wondernet gespaard zijn gebleven. De rechte buisjes van het niermerg zitten om en om stampvol met groote, roode klompen, terwijl de tusschenliggende buisjes talrijke kleinere, roode korreltjes bevatten; misschien is deze wisseling slechts schijn en is zij in werkelijkheid het gevolg van de verschillende hoogten, waarop de epitheliën doorgesneden zijn, hoewel aanduidingen van hetzelfde in de schaarsch aanwezige, dwars getroffen mergbuisjes eveneens zichtbaar zijn. Sommige buisjes van het nier-

merg bevatten zelfs in het geheel geen roode lichaampjes. De spierrok van alle arteriedoorsneden is doorspekt met roode korrels, doch verder vind ik in de mij ter beschikking staande, alleen volgens Best gekleurde niercoupes niets bijzonders. In de eenigste miltcoupe zijn alle follikels door breede, karmijnroode zoomen omgeven en is de pulpa verder gelijkmatig bezaaid als het ware met kleine roode kruimeltjes en stofjes. Eenzijdige omheining van verscheidene trabekels wijst er weer op, dat het glycogeen „opgejaagd” is en gestuit voor het dichtere weefsel der bindweefselbalkjes. Misschien is de roode band om de follikels ten deele op dezelfde wijze ontstaan, maar wel ligt die rand doorgaans rondom en dat schijnt niet voor de kunstmatige ontstaanswijze ervan te pleiten. De spiervezels der arteriewanden zijn gelijkmatig stralend rood geworden, terwijl de aderen weer dikwijls vol kleine bolletjes liggen, die blijkbaar, zooals in de lever, door de arteriewanden werden tegengehouden, want in de slagaderen ontbreken zij ten eenen male, ondanks de dichte glycogeeendoordrenking harer spierlagen. In de coupe der schildklier hebben talrijke arteriedoorsneden roode vlekigheid van den spierrok door de karmijnkleuring opgelopen; ook in het fijne interstitium liggen enkele roode druppels, terwijl het parenchym van de schildklier uiterst fijn en ijl en onregelmatig door het karmijn is bestoven. De huid herbergt het glycogeen in de epitheliën der zweetklieren, der haarzakjes en van de talgklieren en in de gladde spiervezels der musculi arrectores pilorum en der getroffen arteriewanden. Het meerlagige plaveiselepitheel der opperhuid is vrij van roode korre-

ling. Een klein kwabje van het schrale onderhuidsche vetweefsel is doorzeefd met roode korrels en bolletjes; mochten deze inderdaad van glycogeen afkomstig zijn, dan zouden we staan tegenover de verwezenlijking der uiterst groote zeldzaamheid van glycogeenhoudend vetweefsel na de geboorte. Ik bezat helaas geen coupes van het dwarsgestreepte spierweefsel, van de bijnieren en van het ruggermerg en ten aanzien van het microscopische beeld dezer organen verwijs ik dus naar het verslag van Dr. Hammer. Wel moet ik nog een korte opmerking wijden aan de lichte stenosis isthmi aortae, die maakte, dat de obducent zoo moeilijk was over te halen om geloof te schenken aan de veronderstelling, dat glycogeenstapeling en niet de aortastenose het leeuwenaandeel had in de oorzaak der hartshypertrophie. De door Dr. Hammer vermelde feiten vallen niet te loochenen; op mij, die hart en aorta zag na de sectie, toen deze organen reeds geopend waren, maakte de stenose geen pathologischen indruk, maar ik mag niet uit het oog verliezen, dat uitgenomen organen een andere taal spreken, dan organen in samenhang en ter plaatse gelaten. Ik wil er alleen terloops op wijzen, dat behalve de duidelijke verwijding van het boven de stenose gelegen deel der aorta en desnoods de verwijding van de linker kamer van het hart, geen teekenen van mogelijkerwijze met de aortastenose samenhangende circulatiestoornissen aanwezig waren; met name vermeldt het sectieverslag niets van uitgezette collateralen. Op dit belangrijke punt komt het aan stenosis isthmi aortae gepaarde glycogeenhart uit het Binnen-Gasthuis geheel overeen met het tweede Groningsche

voorbeeld der cardiomegale glycogenosis, dat immers ook van een isthmusstenose vergezeld ging. Wel spreekt de Groningsche obducent van een „sterke vernauwing” en vond Dr. Hammer den isthmus slechts „licht vernauwd”, maar een kleine meetkundige berekening ruimt deze moeilijkheid gemakkelijk uit den weg. De omtrek van den isthmus mat in het geval van Dr. Hammer 1.5 cm. en met deze $2\pi r$ komt een middellijn van nog minder dan 0.5 cm. overeen. De diameter van den isthmus uit Groningen was 1 cm., dus ruim twee keer zoo groot, en dat, terwijl hij afkomstig was van een kind, dat nog een maand jonger was dan het patiëntje van Professor de Lange. Er zijn trouwens nog twee psychologische factoren, die mij er toe brengen om aan Dr. Hammer's oordeel verre de voorkeur te geven. Immers de Groningsche sectie werd verricht door een jong assistent, terwijl de professor op reis was, terwijl in het Binnen-Gasthuis het oog van den meester de maten der aorta nam en, last not least, ik zelf het hart met de aorta in oogenschouw kon nemen. Het spreekt dus wel van zelf, dat ik de beteekenis van de stenosis isthmi aortae in deze twee gevallen van cardiomegale glycogenosis uiterst gering acht.

Onze groote belangstelling verdient het voorbeeld der cardiomegale glycogenosis uit de kliniek van Professor de Lange mijns inziens evenwel niet alleen wegens het anatomische en histologische onderzoek, maar ook ter wille van het uitvoerige scheikundige onderzoek van verschillende aan het kinderlijkje ontnomen organen. De klinische status van Professor de Lange vermeldt, dat

„door Dr. Boer in de lever het glycogeen quantitatief werd bepaald en door Dr. van Creveld ook in de andere organen”; de status vermeldt echter niet den uitslag van dit chemische onderzoek. Professor de Lange deelde mij echter mede, dat het glycogeengehalte der lever door Dr. Boer sterk verhoogd was bevonden, doch cijfers waren haar niet bekend. Met het onderzoek van Dr. van Creveld had ik meer geluk; van Creveld publiceerde dit namelijk in het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde en in de „Archives of Disease in Childhood”. Hij heeft in alle organen, welke Hammer hem afstond, het glycogeengehalte bepaald en in enkele ervan bovendien het fermentatieve gedrag van dit glycogeen nagegaan. De uitkomsten van dit onderzoek vergeleek hij met die, verkregen door organen van een kind met minstens even sterke hartshypertrophie bij open septum ventriculorum op dezelfde wijze te behandelen, welke organen hem door Professor de Vries ter beschikking gesteld waren. Van Creveld's cijfers luiden als volgt:

Cardiomegalia glycogenica:
(Prof. de Lange en
Dr. Hammer)

Harthypertrophie bij
open septum ventricu-
lorum:

Hart: 7.96% glycogeen.

0.055% (linker ven-
trikel).

Lever: 9.13 (30% van de droogrest).

0.07% (rechter ventrikel)

Milt: 1.46.

0.103.

Dwarsgestreepte spier: 9.39 (29.6%
van de droogrest).

0.01.

Bloed: 18 mGr.% (na den dood).
87 mGr.% (spoelvocht).

0.011.

12.75 mGr.% (tijdens
leven).

Ik heb van het lijstje, dat van Creveld in het Nederlandsche Tijdschrift bekend maakte, alleen de gegevens der organen overgenomen, welke in beide gevallen van hartshypertrophie werden onderzocht. Van Creveld vermeldt nog in een noot, dat het glycogeengehalte der lever na een verblijf van $8\frac{1}{2}$ maand in de ijskast slechts tot 8.01 % was gedaald. Ook wijst hij er op, dat beide kinderen kort voor den dood een tijdperk van koorts hadden doorgemaakt en dat de obductie ruim vier en-twintig uur na den dood plaats vond, zoodat hij zijn bepalingen verrichten moest onder omstandigheden, waarbij doorgaans slechts spoortjes glycogeen in de organen worden gevonden. Het verschil in glycogeenrijkdom der glycogenotische en der min of meer normale organen van het kind met aangeboren septumdefect springt vooral van hart, lever en dwarsgestreepte spier sterk in het oog. De groote bestendigheid van het in het hart gestapelde glycogeen tegen autolytische afbraak bewees van Creveld op overeenkomstige wijze als Schönheimer en later Unshelm, vóór hem hadden gedaan met het in lever en nieren gestapelde glycogeen. Terwijl Schönheimer echter brij van normale levers samenbracht met het uit lever en nieren van von Gierke's geval geïsoleerde glycogeen en hierbij vond, dat dit in korten tijd werd afgebroken, toonde Unshelm ditzelfde aan voor het niet geïsoleerde glycogeen, door brij van een glycogenotische lever te mengen met brij, die van een normale volwassen lever gemaakt was. Van Creveld nu vond, dat het glycogeengehalte van fijn verdeelde stukjes hartspier, afkomstig van het geval van cardio-

megalie uit de kliniek van Professor de Lange, na een verblijf van twee keer 24 uur bij 37° slechts verminderde van 7.96 tot 6.74 %, terwijl het glycogeengehalte, in hetzelfde tijdsverloop en bij dezelfde temperatuur, van 7.96 tot 1.7 % terugliep, wanneer de fijn verdeelde, glycogenotische hartspierstukjes gemengd werden met een gelijke hoeveelheid hartspierweefsel, die van een aan meningitis gestorven patiënt afkomstig was en waarin slechts spoortjes glycogeen aanwezig waren. Het spoelvocht, dat van Creveld afzonderlijk noemt naast het zuivere bloed, zal wel genomen zijn uit den bak, waar in na de sectie de organen eenigen tijd bewaard blijven. Dit beteekent, dat het een mengsel is van bloed, van water, dat bij elke sectie rijkelijk vloeit, en van allerlei weefselvochten. Het hoge glycogeengehalte dezer vloeistof zal dus wel ten deele inderdaad te danken zijn aan het uitspoelen als het ware van de organen, en hieruit volgt, dat van Creveld's getallen zeker niet te hooge, waarschijnlijk dus wel iets te lage waarden weergeven.

No. V: *Glycogeenhart Haarlem*. Dr. Frank - Dr. Dijkstra.

Het laatste mij ter beschikking gestelde geval van vermeende glycogeenstapelziekte van het hart stamt uit Haarlem, waar de kinderarts Frank het klinische onderzoek en de patholoog-anatoom Dr. Dijkstra dat na den dood verrichtte. Ik zal beginnen met de klinische en anatomische geschiedenis ervan te vertellen, maar daarna zal ik moeten rechtvaardigen, waarom ik deze niet meer dan een kleine letter waardig keurde.

Dr. Frank stond mij bereidwillig zijn gegevens ter publicatie af en gaf, behalve zijn toestemming tot het bewerken van het anatomische materiaal, tevens uiting aan zijn verwachting „te zijner

tijd te hooren, hoe de glycogeenophooping in het hart van dit kind verklaard moet worden". Gelukkig uitte Dokter Frank alleen een hoopvolle verwachting en stelde hij de vervulling daarvan niet tot voorwaarde van zijn tegemoetkomende houding, want dan had ik zonder meer zijn vriendelijk aanbod moeten weigeren.

Dr. Frank's gegevens luiden als volgt: H. v. D., een jongen van twaalf dagen, werd 1 Juni 1934 in het Haarlemsche Diaconessen-huis opgenomen. Sinds zijn geboorte was er niets bijzonders met hem voorgevallen tot hij plotseling de flesch weigerde en telkens hard gilde. De huisarts vond nekstijfheid, maar geen uitpuiling der groote fontanel. In het ziekenhuis bleek op den dag van opname zijn voedingstoestand goed, zijn nek stijf en zijn groote fontanel wèl te bombeeren. Het symptoom van Kernig ontbrak, evenals de klinische teekenen van afwijkingen in de organen van den romp; meteorismus, welke tot den dood bleef bestaan, maakte echter het onderzoek der buikorganen onmogelijk. Bij lumbale punctie kwam, onder verhoogden druk, troebel vocht te voorschijn, waarin ettercellen en Gram-negatieve staafjes zaten en waaruit in het Gemeentelijke Laboratorium te Haarlem door Dr. Dijkstra colibacteriën werden gekweekt. De troebele urine bevatte eiwit, geen suiker, en in haar sediment waren leucocyten, epitheelcellen en Gram-negatieve staafjes, die in het stads-laboratorium weer colibacteriën bleken. Het kind braakte veel en dronk slecht en herhaaldelijke lumbale puncties brachten geen verbetering. 14 Juni trad icterus op met bilirubine, geen urobiline in de urine en met gewoon gekleurde ontlasting. De toestand werd slechter en slechter, de icterus nam toe tot een diep gele kleur en op 18 Juni, dus op den leeftijd van ruim vier weken, volgde de dood. De temperatuur steeg al dien tijd niet boven 37.5° en daalde de laatste dagen tot 34.8° en zelfs tot 34.2° . Doctor Dijkstra deed op 20 Juni sectie en vond het volgende: Het lijkje was afkomstig van een zeer icterischen zuigeling, die bijna van alle onderhuidsche vet was verstoken. De lever reikte drie vingerbreedten beneden den ribbenboog en het middenrif stond rechts bij de vijfde rib en links in de vijfde intercostale ruimte. De borstholten waren leeg en de longen zonder afwijkingen. Ook het stijf samengetrokken hart was geheel normaal, dus blijkbaar niet te groot; het werd in samenhang gelaten met beide longen en niet gewogen, doch voor het oog van een ervaren patho-

loog-anatoom biedt het beeld van een hart in situ haast grooter zekerheid omtrent afwijkingen van den norm of overeenstemming daarmede, dan vergelijking van maten en gewicht van een uitgenomen hart met de gegevens van statistische lijsten. Er was een aneurysma van den verwijden ductus Botalli, ruim zoo groot als een knikker en als het ware volgepropt met een thrombus, waarvan nog een sliertje in de arteria pulmonalis hing. De lever was zeer groot, maar van normale vastheid en kleur. Bij druk op de galblaas vloeide gal uit de papilla Vateri. Galwegen, pancreas, maag en duodenum en ook de bijniere waren zonder afwijkingen. De groote milt was met den buikwand vergroeid en toonde op doorsnee duidelijke follikels. De nieren waren zeer groot, de rechter nog grooter dan de linker en beide reikten tot den bekkenrand. De nierschors bleek op doorsnee eigenaardig grijs en was haar streepjesteekening grootendeels kwijt. Nierbekkens, ureteren en blaas waren normaal. De schedel was buitengewoon groot en had wijde naden. Bij uitname der sterk gespannen hersenen scheurden deze even in en stroomde een groote hoeveelheid etter weg; aan de basis cerebri bestond een etterige meningitis. Alle organen waren sterk icterisch; zelfs de ribkraakbeenderen zagen geel. Dr. Dijkstra vermeldt in het korte, mij ter beschikking gestelde verslag van zijn microscopische onderzoek, dat de lever sterk gestuwd was en zeer veel glycogeen bevatte, maar dat dit glycogeen reeds voor een groot deel uit de levercellen was weggespoeld; ook waren er galthrombi en was er veel formalinepigment. In het myocardium en den musculus psoas vond Dijkstra eveneens veel glycogeen en in de nier een uitgebreide nephritis interstitialis met nogal wat glycogeen in sommige leucocyten; hij vond geen pyelitis. In de milt ontbrak de stapelende stof, welke Dijkstra evenmin in de hersenen kon aantoonen, maar deze waren dan ook langen tijd in formaline bewaard. Dijkstra gaf mij verscheidene coupes van verschillende organen uit zijn verzameling ter leen en stond mij bovendien alle organen, welke hij bewaard had, af, zoodat ik van hart, lever, milt, nier, hersenen en long nieuwe coupes maken kon en van Dijkstra's en mijn coupes samenvattend het volgende kan zeggen: De eerste indruk van het myocard is zeer teleurstellend. Bij oppervlakkig toezien waant men tegenover een doodgewone hartspier te staan en zeker zal niemand moeite hebben om in de coupes het hart als zoodanig te herkennen. Pas na wat zoeken vindt men enkele

nesten en velden van spiervezels, die de vacuolaire, plantencelachtige kenteekenen dragen, waarover ik reeds zoo uitvoerig bericht heb. Een in mijn coupes afzonderlijk liggende en dwars getroffen trabecula carnea is vrijwel geheel uit dergelijke vezels opgebouwd en zou als model voor het histologische beeld van het glycogeenhart kunnen doorgaan, maar verreweg de meeste spiervezels hebben in de met haematoxyline en eosine gekleurde coupes een volkomen normaal voorkomen. Met de volgens Best gekleurde coupes van het hart is het echter anders gesteld. Hier bevatten inderdaad alle spiervezels groote, karmijnroode klompen en korrels en zijn merkwaardigerwijze in talrijke vezels de dwarse strepen rood gekleurd. Mijn coupes van het myocard zijn ijl bestrooid met kleine, roode korreltjes, terwijl roode, dwarse strepen ontbreken, maar dat verwondert ons niets, wanneer we bedenken, dat het hart, zooals alle organen, in waterige formaline werd bewaard, en dat mijn coupes van thans bijna twee jaar later dan die van Dijkstra gemaakt werden. Dit verblijf van het hart in een waterige omgeving betreur ik vooral wegens de roode dwarsstreping, welke, voor zoover ik weet, tot heden nog nooit werd beschreven en die ik daarom in Dijkstra's geval gaarne uitvoeriger had onderzocht. Ik ben bovendien, afgaande op het hart alleen, wel wat huiverig om het geval van Frank en Dijkstra voor een voorbeeld der cardiomegale glycogenosis te houden. Wel zijn er morphologische argumenten voor deze opvatting aan te voeren. Ik wees er reeds op, dat Seiffert en na hem Rhederen ook Schmincke, in systematisch daarop gerichte onderzoekingen, in harten van neonati gebieden vond, die ingenomen werden door embryonale hartspiervezels. Schmincke was in staat deze haarden naar haar uitbreiding te rangschikken in een geleidelijke rij, zich uitstrekkend van microscopische haardjes tot het diffuse „glycogeenhart”, en sloot zich zodoende aan bij de oude opvatting van Virchow, die in groote trekken hetzelfde had beweerd. Zoolang echter alleen overeenkomst der microscopische vormen de wezensgelijkheid van de leden dezer reeks waarschijnlijk moet maken, ben ik wel wat bang om aan zoo'n veronderstelling geloof te schenken en laat ik liever aan toekomstig onderzoek de oplossing van dit vraagstuk over. Wel begeef ik mij door deze houding aan te nemen op een hachelijk gebied, want terwijl ten aanzien van de hepatomegalia glycogenica allerlei experimenten ons aetologisch denken in een bepaalde richting sturen, be-

staan er ten opzichte van de door glycogeenstapelning vergrootte harten slechts gronden van analogie om aannemelijk te maken, dat ook de cardiomegalia glycogenica in haar diepste wezen tot dezelfde algemeene stofwisselingsziekte behoort, die levers en nieren zoo groot kan maken. Ik zal hier later nog op terug moeten komen, maar nu allereerst doorgaan met de beschrijving van het microscopische onderzoek der organen van Frank's en Dijkstra's geval. Wel moet ik nog met nadruk vermelden, dat nog een tweede, zeer voor de hand liggende omstandigheid mij doet terugschrikken voor de aanvaarding van een glycogeenstapelning als voornaamste oorzaak der nog niet eens aan den obducent in het oog springende hypertrophie van dit hart. Zou de open ductus Botalli met zijn aneurysma niet grootendeels verantwoordelijk gesteld moeten worden voor deze quasi-hypertrophie en zou er dan nog wel wat kunnen overblijven voor glycogeenstapelende oorzaken? De jonge leeftijd van het kind, dat immers slechts ruim vier weken oud werd, kan mijns inziens misschien ook voor deze opvatting pleiten. Maar met dat al was er wel degelijk glycogeen in het hart van het Haarlemsche kindje en niet alleen in het hart, want ook de lever toonde in het microscopische beeld, behalve sterke stuwing met smalle, atrophische levercelbalkjes en wijde, gevulde capillairen, en behalve verscheidene galdruppeltjes en enkele galthrombi in en tusschen de levercellen, duidelijke schuimigheid van het parenchym, waar vrij veel karmijnroode korrels en klompen in de volgens Best gekleurde coupes mee overeenkwamen. De nier was aangetast door een hardsgewijze, interstitieele, leucocytaire ontsteking en haar glomeruli droegen nog duidelijk de ken-teekenen van den foetalen glomerulus, doch behalve glycogeen in enkele leycocyten, ontbrak het karmijnroode spoor dezer stapelende stof in de ter beschikking staande niercoupes.

De lotgevallen van het cerebrum moet ik afzonderlijk beschrijven. Nadat de hersenen uit den schedel genomen waren, werden zij terstond gehard, — helaas in waterige formaline —, en na fixatie naar Professor de Lange gezonden, die zich voor deze hersenen in het bijzonder interesseerde, omdat de mogelijkheid van kernicterus bij septischen icterus werd overwogen, waar onlangs Biernond, mede namens van Creveld, een voorbeeld van voor de Amsterdamsche Neurologenvereeniging heeft meegedeeld. Professor de Lange vond echter geen gele verkleuring van her-

senkernen en stuurde het cerebrum, gevolg gevend aan het verzoek van Dijkstra, toen terug. Ik had een stille hoop, dat er uitvoerig neurohistologisch onderzoek verricht zou zijn, waarbij immers ook steeds stukjes in alcohol gefixeerd worden, maar toen Professor de Lange met het bloote oog had vastgesteld, dat er geen kernicterus was, bestond er voor haar geen aanleiding tot microscopisch onderzoek en gingen de hersenen naar Haarlem terug. Tot mijn teleurstelling en tot overmaat van ramp vind ik nu nog de waarheid van het oude spreekwoord „Rust Roest” aan deze hersenen bevestigd, want zij hebben hun langdurig verblijf in een ijzeren bus en in waterige formaline bekocht met een roestbruine kleur en met verlies van al hun glycogeen. In de coupes, die Dijkstra mij gaf, ontbreekt, zooals gezegd, het glycogeen eveneens. Toch zijn hier en daar de volgens Best gekleurde hersencoupes fijn rood gestippeld of voorzien van grovere, onregelmatige, roode vlekken, die zeker voor een deel aan verontreiniging met kleurstof te wijten zijn, al zou het mij niet verbazen, indien een ander gedeelte wel degelijk aan oorspronkelijke glycogeenstapeling was te danken. Daar is nu echter geen verhaal meer op en we moeten er in berusten, dat we niet weten, of de hersenen glycogeenstapelplaats waren. Wel verliezen wij hierdoor een argument van gewicht om uit te maken, of de ziekte van het Haarlemsche kind al dan niet een voorbeeld der echte glycogenosis genoemd mag worden, waar Dr. Dijkstra zelf, zooals hij mij mondeling mededeelde, trouwens steeds aan getwijfeld heeft. De coupes van milt en long geven geen aanleiding tot het maken van opmerkingen.

Eigenlijk ben ik wel wat ondankbaar jegens Frank en Dijkstra door dit geval apart te zetten. Hun gegevens stellen mij toch in staat een brug te slaan, zooals Seiffert, Rheder en Schmincke dat deden, tusschen de glycogeenstapelziekte uit het postembryonale leven en den normalen toestand der organen voor de geboorte en wat wil een morpholoog nog meer? Ik ben evenwel op dit punt een ongeloovig anatoom, want de vele soortgelijke pogingen, die aangewend werden om door dergelijke reeksen wezensgelijkheid of afstamming aannemelijk te maken, hebben mij nooit overtuigd. Zij brengen mij daarentegen steeds de drie Utrechtsche huizen voor oogen, welke onderling gelijkvormig zijn, maar ongelijk van hoogte, en die als het ware volgens hun grootte naast elkaar zijn gezet. Een

geestig ambtgenoot maakte de opmerking, dat een patholoog-anatoom, dit ziende, tot het besluit zou moeten komen, dat deze drie huizen uit elkaar zijn ontstaan. Maar zelfs indien de geleidelijke reeks van glycogenotische harten volledig zou zijn en het geoorloofd was aan zoo'n reeks bewijskracht toe te kennen, dan zou daarmee niets anders bereikt zijn dan een verplaatsing van het probleem naar het embryonale leven, zonder dat er rekening wordt gehouden met de buitensporige orgaanvergrotingen, waar na de geboorte de glycogeenstapelingen mee gepaard gaan. Aan den anderen kant bewijst het geval van Frank en Dijkstra, dat er wel degelijk anatomisch materiaal aanwezig is om de stelling op te bouwen, dat de glycogeenziekte een voortzetting is van een toestand uit het foetale leven, al zullen de verdedigers dezer stelling kwade uurtjes doormaken, wanneer aanvallers hun vragen, waarom hart of lever daarbij zoo geweldig groot moeten worden. Om de mij geboden kans dit zwakke punt eens goed te kunnen belichten, had het Haarlemsche geval eigenlijk een eereplaats verdiend.

HOOFDSTUK III

SLOTBESCHOUWING

Over de oorzaken der glycogenosis zou ik kort kunnen zijn door te volstaan met de mededeeling, dat we die niet kennen. Aan den anderen kant eischt, hoe paradoxaal dit moge klinken, een uiteenzetting van den stand van zaken bij onbekende aetiologie dikwijls meer tijd, plaats en deskundigheid dan de beschrijving van wel bekende oorzaken. Wanneer we echter bedenken, dat oorzakelijkheid slechts een bijzonder geval der waarschijnlijkheid is, wordt dit feit wel wat aannemelijker, en wij artsen weten eigenlijk niet beter of onbekendheid met de oorzaken moet vergoed worden door opsomming van alle hypothesen, welke vindingrijke onderzoekers bouwden op hun klinische waarnemingen en experimenten. Ik verkeer op dit punt in ongelukkige omstandigheden. De deskundigheid, waarover ik beschik, is klein en uitsluitend passief. Actieve deskundigheid kan alleen hij verwerven, die door scherpe waarneming van eigen of hem in de kliniek voorgezette experimenten doordeesemd wordt als het ware met de moeilijkheden van het gestelde probleem. Actieve deskundigheid alleen is echter ook niet voldoende en waarschijnlijk zelfs slechter dan louter passieve, want zonder rekening te houden met wat voorgangers en tijdgenooten tot stand brachten op het beperkte gebied van

eigen werkzaamheid en de daaraan grenzende gebieden, komt niemand vooruit. Een prosector echter, die zich strikt aan zijn vak houdt, ziet alleen geëindigde experimenten en kan slechts met den klinicus samen de resultaten der proefnemingen wikken en wegen. Ik heb deze dienende rol mogen spelen in het eerste geval der cardiomegalia glycogenica en ben daar zeer dankbaar voor, maar evenzeer ben ik ervan doordrongen, dat het algemeene inzicht in de glycogeenziekte door mijn werk niets dieper is geworden. Ik zal mij daarom bij de bespreking van de aetiologie der glycogenosis moeten beperken tot een oppervlakkige, dorre en onvolledige opsomming van wat anderen op dit gebied deden en dachten. Er zijn op dit gebied inderdaad allerlei vondsten en proeven, die bepaalde onderstellingen schijnen te wettigen, al zijn vele dezer hypothesen uitsluitend samenvattingen, rubriceringen van uiterlijke gelijkheden en hoogstens geschikt om tot grondslag te dienen voor verder onderzoek.

Wanneer von Gierke vaststelt, dat glycogeenrijkdom een eigenschap is van foetale weefsels, en de glycogenosis daarom een dysontogenetische aandoening noemt, zegt hij niets anders, dan dat embryonale en glycogenotische weefsels in hun glycogeenrijkdom overeenstemmen. Hij zegt dit kort, maar niet kernachtig, want de kern van zijn gezegde is onze onwetendheid en wanneer morgen aan den dag glycogenosis bij een volwassen zoogdier gemaakt zou kunnen worden, zou het dysontogenetische karakter der aandoening allen grond verliezen, tenzij dan tevens de geheimen der normale embryonale glycogenosis onthuld zouden zijn en zou blijken, dat de glyco-

genosis bij volwassenen door als embryonaal te kenschetsen factoren veroorzaakt wordt. Maar zoover zijn we nog niet en voorloopig weten we van de embryonale koolhydraatstofwisseling slechts weinig en zeker te weinig om haar in wezen gelijk te stellen aan de gestoorde koolhydraatstofwisseling uit het leven ná de geboorte, die glycogeenziekte heet. In hetzelfde jaar, dat v o n G i e r k e in zijn artikel over Hepatonephromegalia glycogenica de hypothese uitte, dat dit een dysontogenetische aandoening zou zijn, vroeg v a n C r e v e l d ²⁶⁾ zich af, of het misschien niet geoorloofd was om in zijn geval van hypoglycaemie met acetonaemie een voortzetting te zien van een toestand uit het foetale leven. Hij bepaalde daartoe in een groote reeks van gevallen het nuchtere bloedsuikergehalte van te vroeg geboren en gedurende de eerste maanden van hun buitenbaarmoederlijk bestaan en vond dit inderdaad dikwijls uiterst laag, terwijl er bovendien aanwijzingen waren, dat hierbij van een glycogeenarmoede der lever geen sprake kon zijn. Op grond van dezen uitslag achtte v a n C r e v e l d zich in zekere mate gerechtvaardigd om op de door hem gestelde vraag een bevestigend antwoord te geven.

Schönheimer was de eerste, die door doelbewuste autolyseproeven trachtte een dieper inzicht te krijgen in het wezen der raadselachtige glycogeenstapelingen, en deze brachten hem, zooals reeds eerder gezegd, tot de opvatting, dat lever en nieren uit v o n G i e r k e's geval van thesaurismosis glycogenica geen of slechts weinig

²⁶⁾ V a n C r e v e l d. Amer. Journ. Dis. Child. 38, 912, 1929.

glycogeensplitsend ferment zouden bevatten. Von Gierke sloot zich bij deze opvatting aan en sprak van an- of hypenzymatose, maar Unshelm bewees, dat dit standpunt onhoudbaar was, want hij vond in glycogeenlevers juist een sterk verhoogd gehalte aan diastatisch ferment. De glycogeenlever herbergt dus zoowel het glycogeen als het ferment, maar blijkbaar ontbreekt er het een of ander, hetzij een bemiddelende tusschenstof, van hormonaal aard bijvoorbeeld, hetzij dat physico-chemische omstandigheden het glycogeen beschutten tegen de inwerking der glycogenase. Lesser²⁷⁾ had reeds vroeger omtrent den normalen gang van zaken de theorie opgesteld, dat glycogeen en glycogeensplitsend ferment alleen op elkaar kunnen inwerken na een wijziging van den colloïdalen toestand in de levercel, zooals bijvoorbeeld ontstaan kan door een verandering der waterstofionenconcentratie. Op overeenkomstige wijze meende Unshelm, dat bij de glycogeenziekte een ongewone binding van het glycogeen aan eiwit zou bestaan, welke de fermentatieve onaantastbaarheid der stapelende stof veroorzaakte. Bendien en van Creveld hebben deze laatste mogelijkheid ten aanzien van het bloedglycogeen van van Creveld's beide patiëntjes nader onder oogen gezien door vergelijkende ultrafiltratieproeven van het bloedserum, maar dit onderzoek leverde geen aanknoopingspunten op voor de veronderstelling, dat een abnormale binding van het bloedglycogeen aan eiwit de moeilijke splitsbaar-

²⁷⁾ Lesser. Bioch. Ztschr. 119, 108, 1921.

heid ervan bewerkstelligde. Vanzelfsprekend echter zijn dergelijke proeven alleen bewijzend bij positieven uitslag.

Kimmelstiel verdedigde met veel vuur het standpunt, dat het gestapelde glycogeen een andere chemische samenstelling zou hebben, welke het onaantastbaar zou maken voor de wel aanwezige diastase. Hij vond tot steun dezer opvatting analoge verschijnselen in de zetmeelchemie van verschillende planten en wijst er tevens op, dat Holleman in zijn Leerboek der Organische Chemie van het jaar 1909 aangeeft, dat er bij verschillende dieren verschillende glycogenen zouden voorkomen. Ik heb deze uitlating in de editie van Holleman's leerboek uit het jaar 1919 niet terug kunnen vinden. Holleman merkt daar wel op, in de weinige met kleine letter gedrukte regels, welke hij aan het glycogeen wijdt, dat bij hydrolyse van glycogeen enkel d-glucose ontstaat. Faber en Vendég²⁸⁾ konden echter geen aanknoopingspunten vinden tot steun van Kimmelstiel's meening, dat het glycogeen der glycogeenstapelziekte een polymerisatieproduct van een heterotypische glucose zou zijn.

We komen nu tot de vluchtige bespreking der hormonale factoren, die op het ontstaan der glycogenosis van invloed zouden kunnen zijn. Zooals een negentiende-eeuwsch arts bij de oplossing van soortgelijke raadsels, als in de glycogeenziekte schuilen, zijn voornaamsten steun zocht bij den patholoog-anatoom-morpholoog, komen in het brein der huidige artsen terstond en vanzelf-

²⁸⁾ Faber en Vendég. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 97, 86, 1935.

srpekend tevens gedachten naar boven aan de organen met interne secretie, wanneer het er om gaat zich een voorstelling te vormen van de ontstaanswijze van een algemeene stofwisselingsziekte als de thesaurismosis glycogenica. Inderdaad zijn er tallooze klinische waarnemingen en proeven op menschen en dieren, welke deze opvatting schijnen te wettigen. Wanneer we den patholoog-anatoom het eerst aan het woord laten, komt allereerst von Gierke naar voren met de mededeeling, dat in zijn anatomische wereld-première der glycogeenstapelziekte van lever en nieren de hypophyse niets mankeerde, maar de bijnieren wat athropisch waren. Bedenkt men echter, dat zoo dikwijls de bijnieren kleiner zijn dan men verwachten zou, zonder dat er stoornissen in de functie der organen met inwendige afscheiding gedurende het leven aan den dag traden, dan lijkt het wel wat voorbarig om aan de bijnieratrophie in von Gierke's eerste geval van glycogeenstapelziekte eenige beteekenis te hechten, temeer, daar dit geval afkomstig was van een meisje, dat in haar achtjarig bestaan herhaaldelijk aan infecties der ademhalingswegen leed. Viale²⁹⁾, die de bijnieren als regelaars der koolhydraatstofwisseling beschouwde, is in staat meer indruk op ons te maken met zijn experimenten. Hij toonde aan, dat na wegnemen der glandulae suprarenales het spierglycogeen na den dood niet of slechts langzaam verdween, zelfs na urenlang verblijf in de broedstoof bij 37°. Kimmelstiel vond gaaf excretorisch epitheel in het pancreas van zijn voorbeeld

²⁹⁾ Viale. Kl. Wchnschr. 12, 467, 1933.

der hepatomegale glycogenosis, maar de eilandjes van Langerhans waren vergroot en dikwijls gerekt ovaal van vorm en opgeschud als het ware, zoodat hun epitheliën zonder onderling verband op een hoopje lagen, met kleine en donkere kernen. Toch zag Kimmelstiel zulke eilandjes slechts hier en daar tusschen de tamelijk rijkelijk aanwezige normale. Ik kan onmogelijk aanvaarden, dat dergelijke histologische bijzonderheden van beteekenis zijn. De vormen, waarin de oorzaken der gestoorde endocrine functies zich uiten, liggen op biologisch-chemisch en niet op histologisch terrein, zoodat chemische formules en uitslagen van proeven op dieren of gevolgen van therapeutische ingrepen ons waarschijnlijk verder zullen brengen, dan al te fijn histologisch onderzoek, vooral wanneer dit organen betreft, welke aan het lijk van een mensch, die een natuurlijken dood stierf, ontnomen zijn. Ook Faber³⁰⁾ vond veranderingen aan de eilandjes van Langerhans, maar ik vrees, dat in vergelijkingsreeksen de frequentie dezer veranderingen niet minder zou zijn.

De klinici kunnen iets beter dan de patholoog-anatomen voor den dag komen met hun aanwijzingen, dat de glycogeenstapelziekte wel eens op stoornissen van endocrine functies zou kunnen berusten. Vrijwel alle lijders aan hepatomegalia glycogenica blijven in groei achter bij hun gezonde leeftijdsgenooten en het ligt voor de hand dit verschijnsel in verband te brengen met een veranderde endocrine constellatie. Van Creveld's eerste patiëntje maakte den indruk van een lijder aan dystrophia adiposo-

³⁰⁾ Faber. Frankf. Ztschr. f. Pathol. 47, 443, 1934.

genitalis, een lijden, dat toentertijd algemeen als gevolg van een stoornis in de functie der hypophyse werd opgevat. Het kind, dat door Bellingham Smith en O'Flynn ³¹⁾ werd beschreven, had naast de hepatomegalia glycogenica nog hirsutisme en een ongewoon gepigmenteerde huid, een combinatie, welke tot voor enkele jaren alleen aan de bijnieren deed denken. Hertz ³²⁾ zag de oorzaak van zijn voorbeeld der glycogeenstapelziekte van de lever in een verminderde werkzaamheid der neurohypophyse en beschouwde zijn patiëntje als een lijder aan nanosomia pituitaria. Wilder ³³⁾ hield het in zijn geval van hepatomegalie voor mogelijk, dat de veranderde drukverhoudingen in de streek van den hypothalamus en van de hypophyse, tengevolge van een tevens bestaanden hydrocephalus internus, de stoornis der koolhydraatstofwisseling veroorzaakten. Zoo zijn er nog velen, die klinische symptomen komen aandragen tot steun van de opvatting, dat de hypophyse de zetel is van de oorzaak der stapeling, zooals het opwinden van een horloge „oorzaak” is, dat het uurwerk in gang gaat of misschien zelfs, zooals Kantekleer's kraaien de zon deed verrijzen. Het sterkst staan, zooals steeds, de proefondervindelijke werkers. Wanneer Houssay ³⁴⁾ vaststelt, dat door exstirpatie van de voorkwab der hypophyse het leverglycogeen veel moeilijker diastatisch aantastbaar

³¹⁾ Bellingham Smith en O'Flynn. *Lancet* 1933, I, 297.

³²⁾ Hertz. *Ztschr. f. Kinderheilk.* 56, 177, 1934.

³³⁾ Wilder. *Journal of Pediatrics* 7, 214, 1935.

³⁴⁾ Houssay en Biasotti. *Endocrinology* 15, 511, 1931.

wordt, dan ligt het voor de hand te gelooven, dat deze voorkwab glycogenolytische factoren bevat, wier afwezigheid misschien er toe bijdraagt om het glycogeen in de lever op te stapelen. Thompson en Cushing³⁵⁾ trachtten het ziektebeeld, dat past bij het basophile adenoom van de hypophyse, kunstmatig op te wekken door jonge dieren in te spuiten met actieve gonadotrope hormonen. Zij zagen deze dieren achterblijven in groei en vetlijvig worden, terwijl tevens de lever wat grooter werd; het histologische beeld van de lever en van de spieren ging lijken op de microscopische beelden dier organen bij de glycogeenziekte.

Er zijn nog veel meer proeven verricht, die allen er op wijzen, dat de voorkwab der hypophyse een groote rol speelt bij de stofwisseling der koolhydraten,, bijvoorbeeld doorstromingen der lever bij dieren, wier hypophyse is weggenomen, en bij normale dieren³⁶⁾. Anselmino en Hoffmann³⁷⁾ beschreven o.a. een koolhydraatstofwisselingshormoon der hypophysevoorkwab, dat na koolhydraatvoeding bij gezonden in het bloed voorkomt en bij suikerzieken ook in nuchteren toestand. De afwezigheid van dit koolhydraatstofwisselingshormoon, dat het glycogeengehalte der lever zou doen verminderen, is mogelijkerwijze van invloed bij het ontstaan der glycogenosis. Door een recent oriëntee-

³⁵⁾ Thompson en Cushing. Proc. Royal Soc. Sect. B. 115, 88, 1934.

³⁶⁾ Fluch, Greiner en Loewi. Kl. Wchnschr. 1934, I, 883.

³⁷⁾ Anselmino en Hoffmann, Kl. Wchnschr. 13, 1048, 1934.

rend onderzoek van Hertz³⁸⁾ is deze mogelijkheid echter niet waarschijnlijker geworden. Aardig is ook van Creveld's gedachte aan Simmond's ziekte of de hypophysaire cachexie, die in zekeren zin het tegenovergestelde te zien geeft der glycogenosis. Terwijl immers de glycogeenziekte sommige organen te groot maakt, zijn bij de ziekte van Simmonds alle organen te klein. Er zijn nog meer hormonen uit de hypophysevoorkwab, welke van beteekenis kunnen zijn bij het ontstaan der glycogenosis, zooals bijvoorbeeld het ketogene hormoon, maar al deze hormonen spelen waarschijnlijk vooral een rol bij de hepatomegale glycogenosis. Even rijkelijk immers als de proefondervindelijke argumenten voor het grijpen liggen om de endocrine aetiologie van de glycogeenziekte der lever aannemelijk te maken, even schaarsch zijn de experimenten gezaaid ten opzichte van de cardiomegale glycogenosis. Als het pancreas wordt weggenomen, daalt het glycogeengehalte van lever en spieren aanzienlijk, dat van het hart daalt evenwel niet en zelfs kan het glycogeengehalte van het hart na wegnemen van het pancreas stijgen. Bij hongeren wordt merkwaardigerwijze de glycogeenvoorraad van het hart niet aangetast en die voorraad kan zelfs onder deze omstandigheden tijdelijk toenemen. Het glycogeen gedraagt zich dus blijkbaar in het myocard onder allerlei omstandigheden geheel

³⁸⁾ Hertz, Ztschr. f. Kinderheilk. 57, 525, 1935.

³⁹⁾ Debré, Busson en Lhoste. Soc. de Péd. 1931, p. 153.

⁴⁰⁾ Debré, Marie en Bernard. Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Kôh. de Paris, 1935, No. 20.

anders dan in lever en spieren, maar veel meer kunnen wij eigenlijk niet zeggen. Toch zal wel niemand bezwaar maken tegen de opvatting, dat de glycogeenstapelingen van lever en hart variaties zijn van een en dezelfde stofwisselingsstoornis, al zal nog veel onderzoek verricht moeten worden, voor de talrijke problemen opgelost zijn.

SAMENVATTING.

Beschrijving van het klinische, anatomische, microscopische en chemische onderzoek der vijf, tot dusverre bekend geworden, Nederlandsche voorbeelden van cardiomegalia glycogenica, waaronder het door den schrijver in 1931 medegedeelde geval. In geen dezer gevallen werden gedurende het leven stoornissen in de koolhydraatstofwisseling gevonden, welke het vermoeden op het bestaan van een glycogeenhart hadden kunnen wet-tigen. In één geval, dat uit de kliniek van Professor de Lange, werd de mogelijkheid der glycogenosis ernstig overwogen. Proefexcisie's uit lever of dwarsgestreepte spieren werden niet verricht. Anatomisch en histologisch kwamen deze vijf glycogeenharten geheel overeen met die, welke elders werden beschreven; microfoto's maken deze morphologische identiteit voor iedereen duidelijk. In elk der gevallen werd de lever vol glycogeen gevonden, zonder dat er een noemenswaardige hypertrophie van dit orgaan bestond. De uitslag van het in twee der vijf gevallen verrichte chemische onderzoek opende geen nieuwe gezichtspunten omtrent het ontstaan der glycogeenophooping in het hart. Enkele beschouwingen over geschiedenis en aetio-logie der glycogenosis in het algemeen vullen de beschrijving aan.

SUMMARY.

A description of the clinical, anatomical, microscopical and chemical investigations in the five cases of cardiomegalia glycogenica observed in Holland; among them is the case communicated by the author in 1931. In none of these cases had any disturbances in the carbohydrate metabolism been observed, which might have indicated a glycogen heart, although in the case from the clinic of Professor de Lange the possibility of glycogenosis had been seriously considered. Biopsy of liver or striated muscles had never been performed. Anatomically and histologically the five glycogen hearts showed a striking resemblance to those described elsewhere; microphoto's of the myocard clearly point to this morphological identity. In every case the liver showed glycogenic infiltration without any hypertrophy. Chemical examination of the heart, which was instituted in two of the five cases, did not produce new indications concerning the cause of the accumulation of glycogen in the heart. Some supplementary considerations on the history and aetiology of glycogenosis in general are included.

RÉSUMÉ.

Description des investigations cliniques, anatomiques, microscopiques et chimiques des cinq cas de cardiomegalia glycogenica, observés en Hollande; le premier de ces cas a été déjà communiqué par l'auteur en 1931. Aucun des enfants n'a montré, pendant sa vie, des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, qui pourraient faire croire à l'existence d'un coeur hypertrophié par une surcharge glycogénique. Dans un seul cas, le cas de la clinique du Professeur de Lange, la possibilité d'une glycogénose a cependant été sérieusement prise en considération. Dans aucun cas une biopsie du foie ou d'un des muscles striés n'a été faite. La structure anatomique et histologique des cinq coeurs montrait une ressemblance parfaite avec celle des cas décrits ailleurs. L'identité morphologique se montre nettement en examinant les microphoto's du myocarde. Dans tous les cas le foie était surchargé de glycogène, sans qu'il existât en même temps une hypertrophie de cet organe. L'examen chimique du coeur faite seulement dans deux cas n'a pas donné de nouvelles indications concernant l'étiologie de l'accumulation de glycogène dans le coeur.

INHOUD.

	Blz.
Voorwoord	VII
Hoofdstuk I - Inleiding tot het vraagstuk . .	I
Glycogeenhart Amsterdam No. 1	8
Hoofdstuk II - Vier gevallen van Cardiomegalia glycogenica	32
Glycogeenhart Groningen S. 2387	32
Glycogeenhart Groningen S. 2500	40
Glycogeenhart Rotterdam . . .	46
Glycogeenhart Amsterdam No. 2	52
Glycogeenhart Haarlem . . .	63
Hoofdstuk III - Slotbeschouwing	70
Samenvatting	81
Summary	82
Résumé	83

